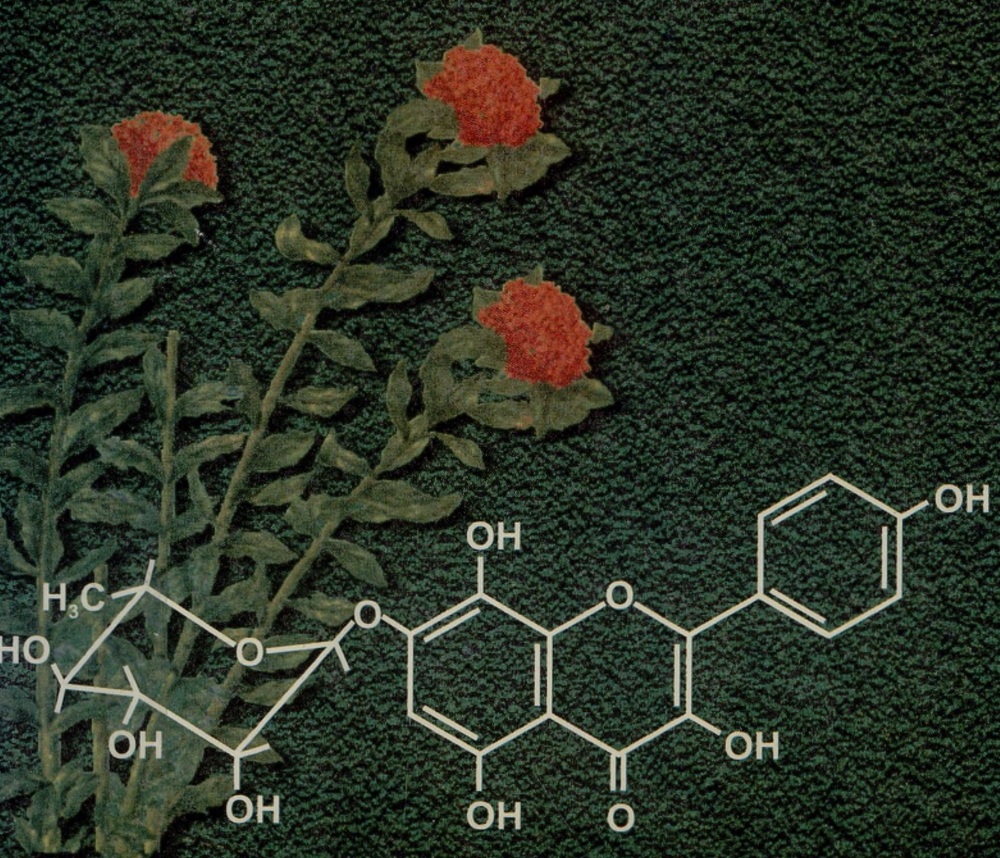
А.С.Саратиков, Е.А.Краснов

РОДИОЛА РОЗОВАЯ

(золотой корень)



+ 1 орк

…сударственной думы
…я российской федерации

…ого закона «О телевизионном …и»

…ного Собрания Российской Федерации

…т федерального закона «О телевизионном …ый депутатами Государственной Думы… Лукашевым Игорем Львовичем, Фины… …ентином Евгеньевичем и членами Сов… Ивановичем, Сударенковым Вале…

А.С. Саратиков, Е.А. Краснов

РОДИОЛА РОЗОВАЯ

(золотой корень)



СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

А.С. Саратиков, Е.А. Краснов



РОДИОЛА РОЗОВАЯ

(золотой корень)

Издание четвертое, переработанное и дополненное

В библиотеку ТГУ от авторов

ИЗДАТЕЛЬСТВО ТОМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
2004

УДК 615.37:615.322
ББК Р193.951+Р282.11
С 20

Саратиков А.С., Краснов Е.А.

С 20 Родиола розовая (золотой корень). 4-е изд., перераб. и доп. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. – 292 с.: ил.

ISBN 5-7511-1637-2

Из растений, вошедших в медицинскую практику во второй половине XX века, значительный интерес представляет родиола розовая (золотой корень). Препараты родиолы относятся к адаптогенам-стимуляторам ЦНС. Они улучшают количественные и качественные показатели физической и умственной работы, неспецифическую сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам физической, химической и биологической природы.

Настоящая монография, являясь переработанным и дополненным изданием книги "Золотой корень (родиола розовая)" (Томск, 1974, 1975, 1987), отражает современные достижения в изучении этого ценного растения. В ней представлена подробная ботаническая, фармакогностическая и фитохимическая характеристика родиолы розовой, ее сырья и лекарственных препаратов; рассмотрены вопросы интродукции и меры по охране растения, даны агротехнические рекомендации по его выращиванию. Приведены результаты всесторонних фармакологических исследований препаратов родиолы в сравнении с некоторыми другими представителями фитоадаптогенов (элеутерококк, левзея) и синтетическим психостимулятором пиридролом. Изложены материалы клинических исследований препаратов родиолы, показания и противопоказания к их применению.

Для специалистов разного профиля – фармакологов, ботаников, фитохимиков, изучающих лекарственные растения, врачей, применяющих адаптогены в своей практике, а также широкого круга населения, интересующегося вопросами коррекции и реабилитации своего здоровья.

УДК 615.37:615.322
ББК Р193.951+ Р282.11

Издание осуществлено при финансовой поддержке ООО "БИОЛИТ"

ISBN 5-7511-1637-2

Siberian State Medical University

A.S. Saratikov, Y.A. Krasnov



RHODIOLA ROSEA

(Golden root)

Fourth edition, revised and enlarged



Tomsk State University Publishing House
2004

Saratikov A.S., Krasnov Y.A.

Rhodiola rosea (Golden root). 4th edit., rev. and enlarg. – Tomsk: Tomsk Univ. Publish State House, 2004. – 292 p.: illust.

ISBN 5-7511-1637-2

Among the plants, that were introduced into medical practice during the second half of the XX century, Rhodiola rosea L. is of great interest. Rhodiola preparations belong to adaptogen-stimulators of CNS. They improve both the quantitative and qualitative indices of physical and mental activity, non-specific resistance of the organism to unfavourable factors of physical, chemical and biological nature.

The present monograph, being a revised and enlarged edition of the book "Rhodiola rosea" (Tomsk, 1974, 1975, 1987) reflects current achievements in the study of this valuable plant. In this book botanical, pharmacognostic, and phytochemical characteristics of Rhodiola rosea L., its raw materials and medical preparations are described in detail; the issues of introduction and measures of the plant protection are discussed; agrotechnical recommendations for its cultivation are given. The findings of comprehensive pharmacological studies of Rhodiola preparations compared to certain representatives of adaptogens (Eleutherococcus senticosus Max., Rhaponticum carthamoides Hjin.) and synthetic psyhostimulator piridrol are presented. The data of Rhodiola preparations clinical trials, indications and contraindications of their application are shown.

The book is addressed to specialists of different fields - pharmacologists, botanists, phytochemists studying medicinal plants, physicians using adaptogens in their practice as well as to general public interested in the problems of health correction and rehabilitation.

SBN 5-7511-1637-2

Введение

В последние десятилетия значительно возрос интерес врачей и широких слоев населения к фитотерапии – использованию растительных лекарственных средств, преимущество которых заключается в низкой токсичности, относительно редком индуцировании аллергических реакций, возможности длительного и безопасного применения. Использование фитопрепаратов особенно актуально в детском возрасте, когда еще не сформировались компенсаторные механизмы, и в старческом возрасте, когда они уже часто нарушены.

Во второй половине XX века значительную популярность среди средств фитотерапии приобрели адаптогены – новый класс лекарственных веществ, в основном природного происхождения, повышающих адаптационые способности организма. Высокоэффективными представителями этого класса являются препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы.

Подземная часть родиолы розовой, так называемый золотой корень, издавна применялась в народной медицине Алтая как средство, устраняющее усталость и повышающее работоспособность. Коренное население Алтая тщательно скрывало места произрастания родиолы. Способы употребления этого растения были окружены тайной, которая передавалась от отца к сыну, порой вместе с хозяином уходила в могилу. В 1934 году специальная экспедиция Томского университета отправилась в горы Алтая в те места, где, по преданиям, рос золотой корень. Но легендарного растения они не обнаружили. Ботаники, не зная примет золотого корня, прошли мимо родиолы розовой. Лишь в 1961 году экспедиции Биологического института Сибирского отделения АН СССР во главе с известным сибирским ботаником проф. Г.В. Крыловым удалось отыскать в кедровой тайге Горного Алтая на высоте около 3000 м над ур. м. золотой корень и идентифицировать его с родиолой розовой.

Пионерами в научном исследовании родиолы розовой являются
ченые Томского медицинского института (ныне Сибирского госуда-
ственного медицинского университета) под руководством заслу-
енного деятеля науки РФ, профессора А.С. Саратикова. Томскими
чеными начиная с 1961 года проведены обширные фармакогности-
еские, фитохимические, фармакологические, биохимические, техно-
огические и клинические исследования родиолы розовой, ее препа-
атов и некоторых биологически активных веществ. Выполненный
ми цикл фундаментальных и прикладных исследований привел к
азработке и внедрению в медицинскую практику оригинального фи-
опрепарата – экстракта родиолы, выпускаемого отечественной фар-
ацевтической промышленностью.

Исследования томских ученых дали мощный импульс, с одной
тороны, к расширению фронта работ по углубленному и всесторон-
ему изучению этого растения с участием специалистов разного про-
иля – ботаников (ресурсоведов и интродукторов), химиков, фарма-
ологов, клиницистов, а с другой – к исследованию других видов ро-
а Rhodiola. Особого внимания заслуживают работы профессора
.Г. Запесочной (ВИЛАР, Москва) и профессора В.А. Куркина (Са-
арский государственный медицинский университет), проведших
етальное химическое изучение подземных и надземных частей
h. rosea, а также японских и китайских ученых по исследованию
h. crenulata, Rh. sachalinensis и Rh. sacra.

Возросшая популярность родиолы розовой среди населения и ин-
енсивность нерегулируемых заготовок ее корневищ привели к быст-
ому истощению запасов сырья. Для сохранности природных зарос-
ей и расширения сырьевой базы изучена интродукция родиолы ро-
овой, разработаны меры по ее охране, даны агротехнические реко-
ендации по выращиванию растения, а также предложено биотехно-
огическое культивирование тканей Rh. rosea и Rh. sachalinensis.

В результате экспериментальных и клинических исследований
асширены показания к применению экстракта родиолы, в частности,
ыявлена целесообразность его использования в кардиологии и онко-
огии, аргументировано применение новых препаратов и биологи-
ески активных добавок на основе этого растения.

Глава I

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ И ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОДИОЛЫ

1.1. Морфолого-анатомическая характеристика

Родиола розовая, или золотой корень, очиток розовый, скрипун, арктический корень (Rhodiola rosea L.), – многолетнее травянистое растение (рис. 1, 2) из семейства толстянковых (Crassulaceae). Всего в семействе Crassulaceae насчитывается до 1500 видов, объединенных в 35 родов [67,474]. Характерный облик представителей семейства толстянковых отражен в его названии: латинское слово "crasus" означает "толстый". Мясистые, сочные стебли и листья свойственны всем представителям этого семейства.

На территории СНГ произрастает 10% общего количества видов толстянковых (148), большая часть которых принадлежит к двум родам: родиоле (Rhodiola L.) – 23 вида и очитку (Sedum L.), представленному 63 видами [529]. Указанные два рода близки между собой. Предполагают, что род Rhodiola связан происхождением с одним из горных видов Sedum.

На основании ареала, экологии и внутривидовой структуры можно заключить, что родиола розовая получила видовую самостоятельность в высокогорьях Южной Сибири, откуда растение мигрировало как в долготном направлении по горным массивам, так и к северу по горным хребтам Приенисейской и Восточной Сибири до Арктики [376]. Условия произрастания наложили свой отпечаток на растение, приведя к разнообразию морфологических черт, так что родиола розовая является чрезвычайно полиморфным видом. Отдельные географические расы его уже выделены в ранг самостоятельных, но в современном объеме родиола розовая остается экологически пластичным и полиморфным видом. В зависимости от условий обитания у родиолы розовой в значительных пределах изменяются такие признаки, как кустистость, высота побегов, форма листьев, количество цветков, мощность корневой системы. Существенные морфологические изменения проявляются также в условиях интродукции растения.



Рис. 1. Родиола розовая в природных условиях

к, при выращивании родиолы розовой в культуре Полярно-аль-йского ботанического сада установлено [535], что растение имеет нденцию в сторону увеличения габитуса и отдельных органов – вы-ты стебля, размера листьев, диаметра соцветия. Морфологическая менчивость растения сохраняется и при выращивании различных разцов в одинаковых условиях питомника [186]. Дальнейшее уг-бленное эколого-географическое и химическое изучение, очевидно, иведет к необходимости дифференциации этого вида на ряд внут-видовых форм, а возможно, и к вычленению самостоятельных ви-в [377].

Корневая система родиолы розовой состоит из ветвящегося корне-ща и немногочисленных корней. Корневище мощное, клубневид-е, с большим количеством придаточных почек возобновления. Раз-еры и масса корневищ сильно варьируют в зависимости от местооби-ния растений. Максимальная масса многолетних подземных частей стигает 2,5–3,5 кг [228, 462]. Описан экземпляр родиолы розовой, торый имел корневище массой 3,69 кг, 95 цветущих и 180 вегетиру-щих побегов. Рос он на морене ледника Томич (Центральный Алтай) высоте 2200 м, а в среднем корневища весят от 70 до 400 г [392].



Рис. 2. Rhodiola rosea L.: *1* – общий вид; *2* – верхняя часть генеративного побега; *3* – листовка с семенами; *4* – группа листовок; *5* – мужской цветок; *6* – лепесток; *7* – чашелистик; *8* – тычинка; *9* – плодолистик; *10* – подпестичная чешуйка

В процессе жизнедеятельности корневища родиолы ежегодно нарастают сверху и разрушаются снизу, что затрудняет определение их возраста.

Поверхность корневищ гладкая, серовато-бежевого цвета с золотистым отблеском. При соскабливании наружного слоя пробки обнаруживаются ее внутренние слои лимонно-желтого цвета. Запах характерный, немного напоминающий запах розового масла (отсюда произошло видовое название – rosea, уменьшительное от греческого rhodos – роза)[1], вкус горьковато-вяжущий, излом ровный, белого цвета.

Анатомическое исследование корневой системы родиолы розовой, проведенное Л.А. Хныкиной и М.И. Зотовой [514], показало, что корневище имеет пучковое строение. Сосудисто-волокнистые пучки расположены кольцом и пересечены сплошным кольцом камбия, при этом чаще в корневище имеется по два ряда проводящих пучков (рис. 3, *а*).

[1] Запах розы обусловлен содержанием в корневищах и корнях родиолы розовой эфирного масла (в высушенном сырье 0,05%), в состав которого входят гераниол, геранилформиат и геранилацетат. Цветочный аромат дополняют линалоол, нонанал, деканал, нерол и циннамиловый спирт [614].

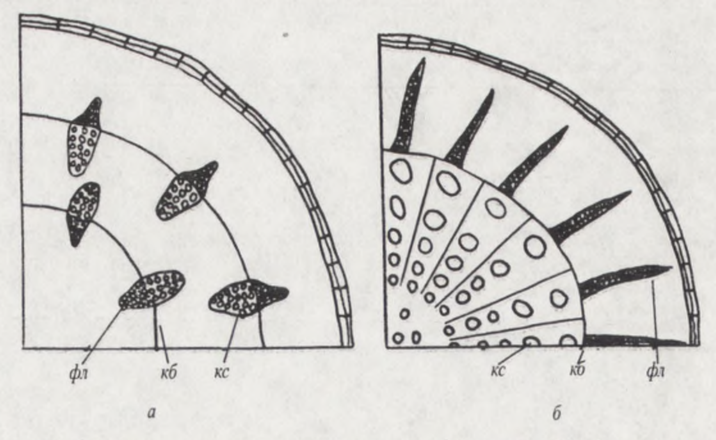


Рис. 3. Схемы поперечных срезов корневища (*а*) и корня (*б*): *фл* – флоэма; *кб* – камбий; *кс* – ксилема

Сосудисто-волокнистые пучки второго ряда просматриваются не всем протяжении корневища, они то исчезают, то появляются овь, т.е. клубневидные отростки корневища разветвлены, в резуль-те постепенной перегруппировки сосудов второй (внутренний) ряд оводящих пучков может постепенно исчезать. Ксилемные элемен-ı пучков первого ряда ориентированы к сердцевине, пучков второго да – к периферии.

Проводящие пучки – коллатеральные, сосуды ксилемы – со спи-льными и кольчатыми утолщениями. Элементы флоэмы мелкие и сположены в виде удлиненных участков (рис. 4, *а*). Паренхимные етки коры и сердцевины на поперечных срезах крупные, округлой ии овальной формы с межклетниками. На продольных радиальных езах они имеют аналогичное строение (рис. 4, *б*).

Паренхимные клетки коры и сердцевины содержат крахмал. Крах-альные зерна – простые, мелкие, округлой и овальной формы, диа-етром от 5 до 20 мкм. Наиболее мелкие зерна округлой формы, ос-льные овальной или в виде неправильных многоугольников. Ста-ые корневища покрыты чешуйчатой коркой, состоящей из несколь-их слоев перидермы.

В центре корня сосуды ксилемы расположены беспорядочно, к пе-иферии их направление становится строго радиальным (рис. 3, *б*). осуды со спиральными и кольчатыми утолщениями. Камбий образу-сплошное кольцо. Флоэма имеет вид узких лучей; проводящие эле-

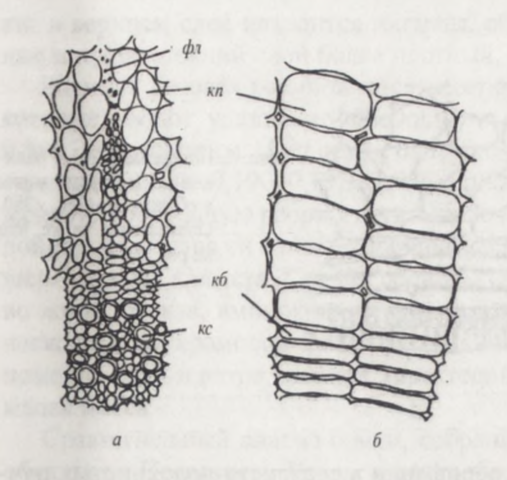


Рис. 4. Поперечный (*а*) и радиальный (*б*) срезы корневища в области сосудисто-волокнистого пучка. ×280. Обозначения те же, что на рис. 3; *кп* – клетки паренхимы

менты флоэмы мелкие, но хорошо различимы при большом увеличении микроскопа (рис. 5, *а*). При переходе растения в фазу цветения более старые элементы флоэмы подвергаются облитерированию; их оболочки становятся сильно утолщенными, а полости клеток – едва различимыми. Подобное явление при изучении рода Rhodiola наблюдала Г.М. Борисовская [36].

Клетки коры крупные, округлой или овальной формы на поперечных срезах и почти четырехугольные, тангентально вытянутые на радиальных срезах (рис. 5, *б*). Корень родиолы розовой покрыт коркой. И, вероятно, вследствие того, что она постепенно спадает, а в коре образуются внутренние перидермы, флоэма часто достигает пробкового слоя.

В древесной части корня также наблюдается образование перидерм, что некоторыми авторами связывается с деятельностью надземных органов [36, 402]. Пробковые слои всех перидерм корня, независимо от их происхождения, имеют лимонно-желтую окраску. В паренхимных тканях коры и древесины встречаются простые крахмальные зерна округлой или овальной формы размером 5–12 мкм.

Таким образом, для анатомического строения подземной части родиолы розовой характерны следующие признаки: наличие пробки лимонно-желтого цвета, обнаруживаемой при соскабливании наружного слоя коры; своеобразное расположение флоэмы в виде удлиненных участков, часто достигающих пробкового слоя; ориентация флоэмы к

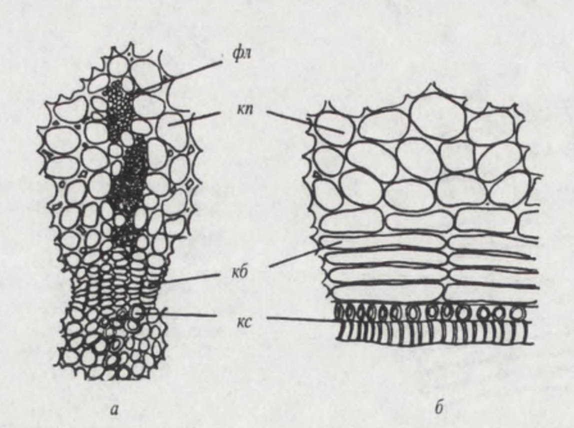


Рис. 5. Поперечный (*а*) и радиальный (*б*) срезы корня в области камбия. ×280. Обозначения те же, что на рис. 3 и 4

сердцевине, а ксилемы – к периферии в сосудисто-волокнистых пучках второго ряда; радиальное строение ксилемы корня и одиночное расположение сосудов в центре осевого цилиндра; наличие простых крахмальных зерен в паренхимных тканях корневища и корня.

От корневища родиолы отходят побеги, развивающиеся из почек возобновления, которые закладываются летом и зимуют. Почки хорошо защищены кожистыми чешуями. Переход от корневища к побегу резко выражен. Побеги и листья мясистые, сочные. Растение проходит цикл развития от почки до плодоношения в течение одного вегетационного периода.

Стебли родиолы розовой в числе от 1 до 200 на одну особь прямостоячие, неветвистые, высотой до 70 см в благоприятных условиях и до 10 см – в угнетенных, диаметром 4–6 мм, выходящие из толстых корневищ. Листья очередные, многочисленные, сидячие, яйцевидно-ланцетовидные, длиной 7–35 мм, шириной 5–15 мм, почти цельнокрайние или в верхней части зубчатые, сизые; верхние листья (под соцветием) более крупные. Цветки однополые, двудомные, обычно 4-, редко 5-членные, 3–4 мм длины, собраны на верхушках стеблей в довольно плотное мутовчатое соцветие. Чашелистики ланцетолинейные, желтые или зеленоватые, венчик желтый, вдвое длиннее чашечки. Лепестки линейные или продолговатые, у женских цветков они значительно короче мужских. Подпестичные чешуйки линейно-продолговатые, на верхушке выемчатые. Цветет в июне – первой половине июля. Плод состоит из 4–5 листовок и обычно при первых похолоданиях краснеет. Листовки имеют двухслойные стен-

ки: в верхнем слое находится пигмент, обусловливающий покраснение плодов, нижний слой более плотный, кожистый [376, 507].

Родиола розовая размножается вегетативно и с помощью семян, которые имеют удлиненно-яйцевидную форму, 1,8–2,2 мм длины, 0,8–1,0 мм ширины. Цвет семян от темно- до светло-коричневого, абсолютная масса 0,190–0,192 мг, семенная кожура имеет резко выраженную продольную ребристость. Оболочка их очень плотная, двухслойная, благодаря ей семена хорошо приспособлены к суровым условиям горного климата. Семена родиолы содержат большое количество жира, белков, аминокислот; в них отсутствует крахмал. Соматическое число хромосом 2n=22 [225]. Распространяются семена при помощи воды и ветра, для них характерны несмачиваемость водой и малая масса.

Сравнительный анализ семян, собранных в естественных местообитаниях Печорского Урала, в разнообразных фитоценотических и экологических условиях, показал, что у родиолы розовой наблюдается четко выраженная изменчивость семян по размерам и форме. Таксономическое значение имеет форма семян, крыла и верхушки [367, 368].

Зародыш семени родиолы розовой состоит из двух семядолей, слаборазвитой первичной почки и массивного первичного корешка. В процессе прорастания семядоли выносятся проростком на поверхность почвы, сбрасывают семенную кожуру и функционируют как первые листья.

Родиола розовая имеет широкий евразийский дизъюнктивный арктовысокогорный ареал. Встречается в горах Западной Европы (Пиренеи, Альпы, Скандинавия, Судеты, Карпаты), на Урале, в Тарбагатае, на Крайнем Севере европейского континента, произрастает в Казахстане, Западной Сибири (Алтай, Саяны), Восточной Сибири и на Дальнем Востоке, включая Сахалин и Камчатку [198, 362, 506]. В Приполярном Урале, в особенности в южной части хребта, родиола розовая обильна в травостоях сырых парковых лесов, субальпийских лугов. Здесь возможны массовые заготовки сырья в субальпийском поясе в пределах 600–750 м над ур. м. [231]. Отдельные местонахождения этого растения известны на севере Красноярского края [378]. Произрастает в полярно-арктической области и высокогорном поясе, на альпийских и субальпийских лугах, древних моренах, на каменистых и щебнистых склонах, в расщелинах по берегам ручьев и близ снежников, в моховой и щебнисто-лишайниковой тундрах, на каменистых

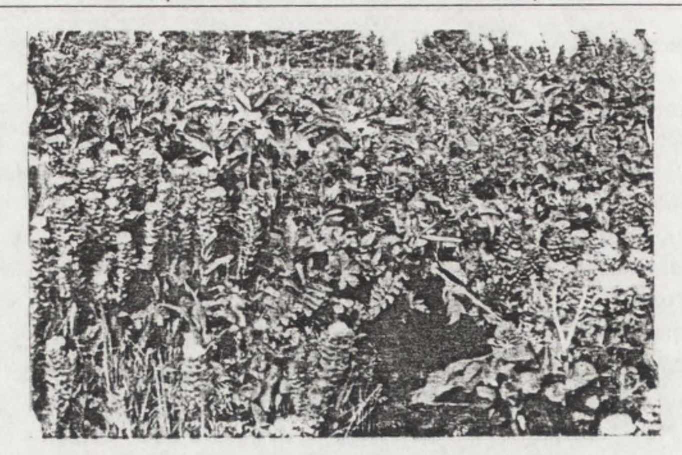


Рис. 6. Условия произрастания родиолы розовой

участках подгольцовых лугов и мелколесий. Встречается она и непосредственно над ледниками, поднимаясь до высоты 2700 м [80, 467].

На территории России основным центром распространения этого вида являются горы Южной Сибири (Алтай, Кузнецкий Алатау, Западный и Восточный Саяны, Восточный Казахстан), Тувы и Забайкалья. Растение приурочено главным образом к субальпийскому (подгольцовому) и нижней части альпийского (гольцового) поясов, хотя встречается также в верхней части горно-лесного пояса. Оптимальными местообитаниями родиолы являются долины ручьев и рек, влажные высокогорные луга среди лиственничного и кедрово-лиственничного редколесья, заросли субальпийских кустарников, участки около ключей и озер (рис. 6). Высокая численность и наибольшая продуктивность родиолы розовой отмечены на альпийских лугах и в разреженных зарослях ив с примесью березки круглолистной, курильского чая и субальпийского разнотравья по каменистым долинам ручьев и рек. В районах современного оледенения родиола розовая участвует в формировании фитоценозов конечных ледниковых морен [377].

В условиях альпийского высокогорного рельефа родиола розовая встречается в понижениях склонов на высоте до 2300–2400 м над ур. м. В верхней части лесного пояса она произрастает по берегам ручьев и рек, где доминирует вместе с копеечником забытым, кровохлебкой альпийской, лютиком широколистным, калужницей болотной. Родиола розовая произрастает также в тундрах различных типов на избы-

точно увлажненных участках и по разрушенным поверхностям склонов Саянского и Кантегирийского хребтов на высоте 1800–2400 м. Существенным препятствием для более широкого распространения вида в лесном и субальпийском поясах является сформированный растительный покров, где, не выдерживая конкуренции со стороны других видов, родиола розовая ниже 1500–1600 м окончательно выпадает из состава фитоценозов [457, 467].

Основные промышленные заросли родиолы в России находятся на Алтае и в Западном Саяне на высоте 1500–2500 м над ур. м. – на разведанных зарослях ежегодная заготовка с чередованием районов заготовок составляет до 30 т.

В зависимости от условий местообитания форма и мощность корневой системы варьируют в широких пределах, с увеличением высоты наблюдается интенсивное возрастание подземных органов по отношению к надземной массе. Наибольшего значения масса корневищ и корней достигает на моренных местообитаниях в альпийском поясе, превышая в 2,5 раза надземную часть, т.е. составляет 70% массы всего растения. В субальпийском и лесном поясах отношение средней массы корневой системы к массе всего растения уменьшается соответственно до 50 и 55% [375]. На побережье Охотского моря в пределах Аяно-Майского района Хабаровского края масса корневищ и корней варьирует в пределах от 5 до 3200 г. Наиболее часто (до 70%) встречаются особи с подземной массой 100–300 г. Установлено, что количество побегов в подавляющем большинстве случаев объясняет весовые характеристики корневой системы родиолы розовой [341]. Наибольшая продуктивность отмечена на влажных субальпийских лугах. Урожайность в оптимальных условиях достигает 1–2 т на 1 га.

Родиола розовая – психрофит. Ведущими экологическими факторами, определяющими жизненный ритм растения, являются суровый и неустойчивый метеорологический режим вегетационного периода (значительные суточные перепады температур воздуха, интенсивная солнечная радиация, летние снегопады и др.), маломощный почвенный покров, бедный питательными веществами. Из указанных факторов произрастания родиолы доминирующее значение имеют увлажнение и характер почвы. Она встречается на влажных, хорошо дренированных участках, избегая застойного увлажнения. Почвы на этих участках обычно легкие, супесчаные, верхний горизонт 20–35 см, затем он переходит в щебнистый или каменистый субстрат. В связи с

феноменом физиологической сухости, характерным для высокогорий, растение запасает воду и является листовым суккулентом [152].

В зависимости от степени увлажненности почвы родиола розовая дает экотипы. Так, Е.Ф. Ким [162] на Семинском хребте Алтая выделены три экотипа растения: 1) экотип холодных и переувлажненных местообитаний, характеризующихся высокой влажностью почвы (60–70%) в течение всего вегетационного периода в сочетании с низкими температурами почвы (1,5–3,0 °С в течение всего вегетационного периода, а в августе 5 °С); 2) экотип умеренно увлажненных местообитаний, при котором почвы горно-луговые, хорошо дренированные содержат большое количество питательных веществ, достаточно влажные (в пределах 44–50%) со средней температурой 8 °С, что обусловливает пышное развитие растительности; 3) экотип теплых недостаточно увлажненных местообитаний, произрастает на каменистых и щебнистых склонах, где средняя влажность корнеобитаемого слоя составляет 38%, а средняя температура почвы 9,1 °С. Последний экотип характерен для разнотравно-злаковых альпийских лужаек в сочетании с каменистыми россыпями с несомкнутым травостоем высотой не более 10 см. Почвенный слой неглубокий и составляет всего несколько сантиметров, поэтому родиола розовая, произрастая вдали от ручьев и водотоков, постоянно испытывает недостаток почвенной влаги.

Исходя из указанных благоприятных экологических факторов, очевидно, что длинные, мощные, сильно ветвящиеся корневища наблюдаются у родиолы розовой, произрастающей на каменистых малозадернированных хорошо увлажненных склонах, по руслам временных водотоков и на моренах, т.е. в местообитаниях, где при достаточной влаге отсутствует конкуренция и идет становление растительного покрова. Масса корневищ у таких особей достигает 4 кг и более, а количество надземных побегов – свыше 200. В противоположность этому особи, растущие в сформированных фитоценозах, имеют в основном 4–6 надземных побегов и компактное слабоветвистое корневище, масса которого в среднем составляет 90 г [376].

Наиболее значительные запасы родиолы розовой выявлены в горах Алтая и Западного Саяна: на хребтах Коргонском, Тигирецком, Катунском, Иолго, Абаканском, в истоках рек Малый и Большой Абакан, Она, Кантегир. Менее значительны запасы ее на хребтах Айгулакском, Курайском, Теректинском [378, 467]. Растение широко

распространено в субальпийском и лесном поясах по берегам рек и ручьев восточной части Республики Казахстан [394].

Запасы сырья родиолы розовой, по данным, полученным в 1970 г. [377], составляли в горах Южной Сибири 1720 т воздушно-сухой массы, из них эксплуатационные запасы на Алтае оценивались в 300 т, в Западном Саяне – в 200 т и в Кузнецком Алатау – в 80 т. Особенно богаты этим сырьем междуречье верховий Кумира и Коргона, западная часть северного макросклона Катунского хребта и бассейн р. Мульты [473]. Однако, учитывая особенности биологического развития растения и необходимость возобновления зарослей, ежегодные заготовки в этих районах возможны в объеме 30–40 т [470, 472]. Наиболее перспективны для проведения заготовок Чарышский, Усть-Коксинский и Усть-Канский районы. По мнению Г.В. Крылова и Н.В. Казариновой [229], возможная ежегодная норма заготовки корневищ золотого корня на территории Горно-Алтайской автономной области составляет 5–10 т, на территории Красноярского края – 4–5 т, в Туве – 2–3 т, в Кузнецком нагорье на территории Кемеровской области – 1–2 т [379, 469].

В горах Южной Сибири, помимо родиолы розовой, произрастают еще четыре вида этого рода: родиолы перистонадрезанная, морозная, четырехчленная и Крылова. Из перечисленных видов родиола розовая резко выделяется более развитым, мощным клубневидным корневищем с большим количеством почек возобновления. У родиол морозной и четырехчленной корневище удлиненное, а у родиол перистонадрезанной и Крылова – шнуровидное, ветвистое. Кроме этого, для родиолы розовой характерен своеобразный запах розового масла, который ощущается при разломе или разрезании корневища. По этому признаку корневище растения можно отличить и от родиолы линейнолистной, распространенной в горах Средней Азии и имеющей сходное по строению мощное клубневидное корневище.

Корневища с корнями родиолы розовой следует выкапывать, выбирая крупные экземпляры, в период с конца цветения до завершения вегетации. В Южной Сибири можно начинать заготовку во второй половине июля – августе, когда созревают плоды и происходит осыпание семян, и заканчивать в сентябре в период наступления заморозков. Этот период удобен еще и потому, что в большинстве случаев ему соответствует теплая и сухая погода.

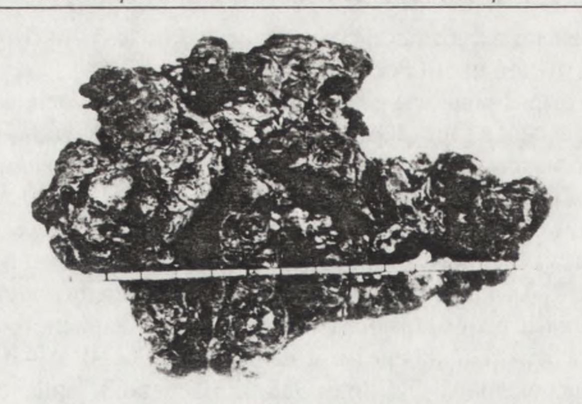


Рис. 7. Сырье родиолы розовой

При заготовке сырья родиолы розовой необходимо оставлять нетронутыми мелкие (молодые) растения с 1–2 стеблями (не менее 20–30% от общего количества особей). Обязательна также неполная выкопка – в почве должно оставаться не менее ¼ части корневой системы растений, места выкопки следует зарывать. Было установлено, что очередную заготовку на эксплуатируемом участке можно проводить не ранее чем через 8–10 лет, так как возобновление этого растения происходит очень медленно. При сборе сырья в период семенной спелости целесообразно содействовать естественному возобновлению родиолы путем подсева в разреженные заготовительные участки почвы собранных здесь же семян [467]. Однако за последние годы из-за бессистемной заготовки корневищ родиолы розовой с несоблюдением мер по охране и естественному возобновлению заросли растения настолько истощены, что периодичность сбора сырья на одних и тех же участках должна быть не менее 20 лет [461].

Выкопанные корневища с корнями (рис. 7) следует очистить от земли, вымыть в проточной воде, освобождая от старой бурой пробки, загнивших частей и разложить в тени для просушки. При этом содержание в сырье экстрактивных веществ не изменяется. Окончательная сушка должна производиться в специальных сушилках, в которых необходимо поддерживать температуру 50–60 °С. Перед сушкой корневища и корни разрезают вдоль и поперек на куски, поверхность разреза после сушки приобретает розовый цвет, а остальная часть корневища, не имеющая соприкосновения с воздухом, остается

белой [470]. Сушка цельных корневищ недопустима, так как приводит к их порче. По-видимому, при таком способе сушки затруднено испарение влаги из внутренних частей корневища и корня, что создает благоприятные условия для процессов ферментативного характера. В результате внутренняя часть корневища приобретает бурую окраску, которая, вероятно, зависит от образования продуктов конденсации дубильных веществ и полифенолов. Высушенные и упакованные в мешки корневища и корни хранят в сухом, хорошо проветриваемом помещении.

Цельное сырье, используемое для приготовления извлечений из родиолы розовой, согласно регистрационному удостоверению 75/1164/1, представляет собой куски корневищ и корней различной формы, длиной до 9 см, толщиной 2–5 см, твердые, морщинистые, со следами отмерших стеблей и остатками чешуевидных листьев. Поверхность корневища и корня блестящая, серовато-коричневого цвета; при отслаивании пробки обнаруживается золотисто-желтый слой. Цвет на изломе – розовато- или светло-коричневый.

Измельченное сырье – кусочки корневищ и корней различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет – розовато-коричневый, запах – специфический, напоминающий запах розы. Вкус – горьковато-вяжущий. Срок годности сырья 3 года.

Качество сырья родиолы розовой во многом определяется условиями сушки [247, 252]. Содержание розавина (одного из основных биологически активных компонентов растения) существенно снижается уже на стадии превращения сырья в мезгу и значительно падает в процессе автоферментации при температуре 40 °С. В соответствии с инструкцией по сбору и сушке [468] искусственная сушка корневищ родиолы розовой должна проводиться при 50–60 °С.

С целью выбора оптимальных условий сушки сырья родиолы розовой изучено влияние температурного режима в интервале 20–100 °С на содержание действующих веществ салидрозида и розавина в высушенных образцах сырья [539]. Использовали также метод дифференциального термического анализа (ДТА) свойств растительного сырья. Результаты ДТА корневищ родиолы розовой в совокупности с данными анализа образцов сырья, высушенных при различных температурных условиях, на содержание салидрозида и розавина позволили рекомендовать в качестве оптимальных условий сушки корневищ растения температуру 70–80 °С. При температуре 100 °С сырье

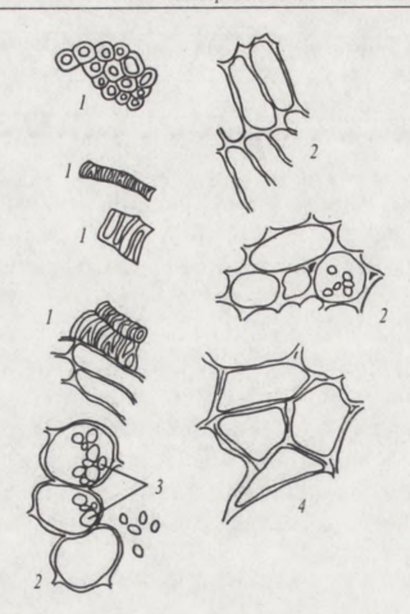


Рис. 8. Микроскопия порошка родиолы розовой: *1* – оболочки сосудов; *2* – паренхимные клетки коры и осевого цилиндра; *3* – крахмальные зерна; *4* – пробка

приобретает специфический цвет, теряет свойственный ему приятный запах и в нем наблюдается снижение содержания действующих веществ. Но самое низкое количество салидрозида и розавина отмечено в сырье, высушенном в интервале температур 40–60 °С. На кривых ДТА сырого корневища отмечены значительные эндоэффекты в интервале температур от 84 до 114 °С, что обусловлено интенсивным испарением несвязанной воды. Предложенные условия сушки корневищ родиолы розовой (70–80 °С) позволяют, с одной стороны, исключить ферментативные гидролитические процессы, происходящие при 40–60 °С, и процессы деструкции действующих веществ, имеющие место при жестком термическом воздействии, а с другой – обеспечивают условия интенсивного испарения несвязанной влаги [235].

При микроскопическом исследовании высушенного сырья на поперечном срезе корневища видна перидерма, наружные слои которой отслаиваются. Внутренние слои пробки лимонно-желтого цвета. В паренхимной ткани в центральном осевом цилиндре расположены кольцом коллатеральные, открытые, веретеновидные проводящие пучки часто со слабо вытянутой флоэмой, ориентированной к периферии корневища, и ксилемой – к центру. Возможно наличие второго

кольца мелких проводящих пучков, в которых флоэма ориентирована к центру, а ксилема – к периферии (рис. 8).

Согласно ГФ XI, вып. 2, ст. 75 [81] и изменений № 1 и 2 к ней [184], корневища и корни родиолы розовой характеризуются следующими числовыми показателями: содержание розавина – не менее 1,0%, салидрозида – не менее 0,8%, потеря в массе при высушивании – не более 13%, золы общей – не более 9%, других частей растения (листьев, стеблей, в том числе отделенных при анализе) – не более 4%, органической примеси – не более 1%, минеральной примеси – не более 3%.

Экстрактивные вещества, извлекаемые из подземных частей 40% этанолом, составляют не менее 40% (МРТУ 42-4062-72); при нагревании (60 °С) измельченных корневищ растения с 50% этиловым спиртом в соотношении 1:14 выход повышается до 60%.

Как показали наши исследования [12, 203], содержание основного действующего вещества салидрозида в подземных частях зависит от различных факторов, в частности от места произрастания.

С целью расширения сырьевой базы при подготовке к промышленному освоению препарата нами были изучены образцы корневищ растения, заготовленных в различных районах Южной Сибири и Казахстана. Сырье оценивалось по наличию салидрозида и *п*-тирозола, выявляемых методом тонкослойной хроматографии на оксиде алюминия и пластинках "Силуфол", а также по ряду количественных показателей (содержание салидрозида, влаги и др.). Как видно из табл. 1–2, содержание салидрозида существенно изменяется в зависимости от места произрастания родиолы, но сырье, заготовленное в Восточно-

Таблица 1

Содержание салидрозида в корневищах с корнями родиолы розовой с различных местообитаний в горах Южной Сибири

Место произрастания	Содержание салидрозида, %
Кузнецкий Алатау, окр. пос. Серебряного	1,247
Кузнецкий Алатау, Каныш	0,888
Кош-Агачский р-н, острова в долине р. Нарын -Гол	1,196
Кош-Агачский р-н, склоны р. Правая Богута	1,540
Усть-Канский р-н, ист. р. Прямая Талица	1,493

Казахстанской, Талды-Курганской и Алма-Атинской областях Республики Казахстан, может использоваться наравне с корневищами, собранными в горах Южной Сибири, для приготовления жидкого экстракта родиолы, как удовлетворяющее нормативным требованиям.

В естественных местообитаниях накопление салидрозида в родиоле розовой изучено на Алтае: на хребте Холзун [154], а также на Семинском [171] и Коргонском [472] хребтах. Установлен однотипный характер изменений содержания салидрозида в подземных органах родиолы розовой в течение вегетационного сезона: в начале вегетации наблюдается повышенное содержание салидрозида (0,80–0,94%), которое снижается во время бутонизации (0,68–0,74%) и вновь увеличивается в фазу цветения (0,90–1,00%) или к концу цветения – началу плодоношения, а в конце вегетации оно заметно снижается.

Исследования родиолы розовой, проведенные в разных ассоциациях альпийских и субальпийских лугов в районах Алтая (Бащелакский, Коргонский, Катунский хребты), показали, что в корневищах и корнях растения накапливается значительное количество салидрозида (до 1,72–2,03%). У женских и мужских особей родиолы розовой, произрастающей на альпийских лугах, в фазу цветения наблюдается повышенное содержание салидрозида в подземных органах, которое уменьшается по мере снижения высоты местности над уровнем моря [337].

1.2. Химический состав растения

До середины 70-х годов представители рода Rhodiola не подвергались детальному химическому исследованию. По данным К.А. Соболевской и В.Г. Минаевой [454], в цветах родиолы розовой содержится до 162 мг/г флавоноидов. В листьях и стеблях родиолы, выращенной в питомнике ВИЛАРа, обнаружены алкалоиды [21]. В корнях дикорастущего растения, а также в листьях и стеблях родиолы из Ботанического сада РАН в С.-Петербурге алкалоиды, гликозиды и сапонины не выявлены [158, 232].

В нашей лаборатории изучен химический состав подземной части родиолы розовой, произрастающей на Алтае [202, 514, 515], и впервые выделены из этого растения биологически активные вещества [206, 207, 418, 421, 422].

Таблица 2

Товароведческий анализ корневищ и корней родиолы розовой

Место заготовки	Масса партии, кг	Потеря в массе при высушивании, %	Общая зола, %	Другие части растения, %	Органические примеси, %	Минеральные примеси, %	Содержание салидрозида, %
Алма-Атинская обл., Джаланаш	300	9,20	7,72	9,98	0,32	2,55	0,98
Талды-Курганская обл., Алман-Бухтар, верх. Бурмоена	800	12,10	5,10	2,90	0,72	2,10	0,87
Кара-Сарык	800	8,00	5,20	3,75	0,83	3,35	1,03
г. Сардмат	100	5,30	3,60	2,20	0,64	2,80	1,40
Восточно-Казахстанская обл., Курчум	700	6,70	5,10	3,40	0,62	1,48	0,92
г. Усть-Каменогорск	1500	9,40	7,02	1,85	0,41	1,17	1,20
г. Усть-Каменогорск	1925	11,00	2,50	2,80	0,84	2,60	1,35
Горно-Алтайская АО Усть-Канский район	300	4,58	6,13	2,24	0,58	2,15	0,93
г. Бийск	150	7,60	2,40	2,90	0,75	2,10	0,80

В ходе скринингового химического исследования в подземных частях родиолы розовой не обнаружены алкалоиды, сердечные гликозиды и сапонины. Выявлены дубильные вещества пирогалловой группы (16%), антрахиноны, флавоноид кемпферол, эфирное масло (0,8–0,9%). Последнее представляет собой прозрачную легко летучую жидкость светло-желтого цвета с сильным специфическим запахом, частично растворимую в воде, легко в эфире, хлороформе, 70% этаноле. Эфирное масло имеет следующие константы: плотность ρ^{20}_{20} – 0,8323, показатель преломления n^{21}_{D} – 1,3734, угол вращения $[\alpha]^{21}_{D}$ – 0^o, кислотное число – 1,92, эфирное число – 55,5, pH – 3,75. В эфирном масле, полученном перегонкой с водяным паром и твердофазной микроэкстракцией из корневищ родиолы розовой, собранных в Норвегии, обнаружены фенилэтиловый спирт, β-фенилэтилацетат, коричный альдегид и цитраль, позднее монотерпеновые углеводороды (25,4%), монотерпеновые спирты (23,6%) и неразветвленные алифатические спирты (37,5%). В эфирном масле идентифицировано 86 соединений, основными из которых являются *н*-деканол (30,4%), гераниол (12,5%) и 1,4-*п*-ментадиен-7-ол (5,1%). Характерный для корней и корневищ родиолы розовой аромат розы создают гераниол, геранилформиат и геранилацетат, а также бензиловый и фенилэтиловый спирты [614].

Из корневищ и корней родиолы выделены и идентифицированы следующие органические кислоты (0,15%): щавелевая, лимонная, яблочная, кофейная, хлорогеновая, галловая, янтарная (преобладает галловая). Подземные части растения содержат специфический сахар – седогептулозу (247 мг%) и три наиболее распространенных в растительном мире углевода: глюкозу, фруктозу и сахарозу, из них редуцирующие сахара составляют 2,31% [517].

При исследовании минерального состава корневищ родиолы с помощью полуколичественного метода эмиссионного спектрального анализа [213] обнаружено повышенное содержание цинка, меди и титана (0,1; 0,02 и 0,02% на зольный остаток соответственно). Обращает внимание значительное накопление марганца ($2{,}08 \cdot 10^{-2}$ % к массе корневища, или 0,8% на зольный остаток), которое, по-видимому, обусловлено высоким содержанием в корневищах родиолы розовой танидов. Известно, что танидоносы, как правило, являются манганофилами, так как марганец, дающий соединения с высоким окислительным потенциалом, необходим растениям для синтеза органичес-

ких веществ – восстановителей [262]. При проведении качественного химического анализа растения, помимо ряда катионов, обнаружены анионы серы, хлора, брома, йода [285].

Для выяснения характера фармакологически активных веществ родиолы розовой в нашей лаборатории был получен [515] и исследован на биологическую активность [6, 217] ряд фракций из подземных частей растения.

Методом адсорбционной и распределительной хроматографии на оксиде алюминия удалось выделить два кристаллических вещества, обусловливающих специфические стимулирующие и адаптогенные свойства препаратов родиолы розовой. На основании химического, спектрального и хроматографического исследований одно из выделенных веществ идентифицировано как *п*-гидроксифенил-β-этанол [4-(2′-гидроксиэтил) фенол], или *п*-тирозол, а другое – как его гликозид, *п*-гидроксифенил-β-(β-D-глюкопиранозил)-этанол, названный родиолозидом.

Независимо от наших исследований, направленных на выделение специфических активных веществ из родиолы розовой, А.Т. Трощенко и Г.А. Кутикова [483] при изучении химического состава родиолы розовой и родиолы четырехчленной (Rh. quadrifida) выделили *п*-тирозол и родиолозид. Позднее оказалось [627], что родиолозид тождественен гликозиду салидрозиду, выделенному M. Bridel и C. Béguin в 1926 году из ивы трехтычинковой (Salix triandra L., Salicaceae) [563] и идентифицированному H. Thieme [624–626] как 2-[4-гидроксифенил]-этанол-1-β-D-глюкопиранозид. Им же [629] этот гликозид был выделен из брусники (Vaccinium vitis-idaea L., Ericaceae) и из листьев рододендрона понтийского (Rhododendron ponticum L., Ericaceae) [628].

п-Тирозол выделен из листьев Ligustrum ovalifolium Hassk [630], Osmanthus fragrans Lour [589,594], а также экстракцией хлороформом

Салидрозид

п-Тирозол

коньячной барды [261]. Имеются указания, что это вещество содержится в японском напитке "сакэ" [617]. В промышленности *п*-тирозол используется в качестве промежуточного продукта синтеза β-холола, некоторых сердечно-сосудистых средств и биологически активных полимеров [464].

При экстрагировании из корневищ родиолы розовой удается извлечь не более 0,1% *п*-тирозола [483]. Нами разработан оригинальный способ получения *п*-тирозола путем экстракции измельченных подземных частей родиол холодной Rh. gelida Schrenk и темно-пурпуровой Rh. atropurpurea (Turcz.) Trantv. et Mey кипящим 96% этанолом, упаривания экстрактов в вакууме с последующей обработкой сухого остатка горячей водой и извлечением целевого продукта хлороформом [218]. Выход *п*-тирозола на воздушно-сухую массу сырья составил соответственно 0,78 и 0,95%.

Учитывая низкое содержание *п*-тирозола в растительном сырье и простоту его структуры, описаны различные способы синтеза этого соединения. Так, например, из *п*-метоксифенэтилового спирта путем деметилирования йодистоводородной кислотой в токе углекислого газа с последующей обработкой 4-йодфенэтилового спирта эквимолекулярным количеством оксида серебра кипячением в воде [566]. Выход целевого продукта не превышает 53%. Нами [199,299] предложен улучшенный способ деметилирования с использованием бромистого алюминия в инертном растворителе (бензоле) при 50–55 °С и соотношении *п*-метоксифенэтилового спирта и деметилирующего агента 1:3. Исходный *п*-метоксифенилэтанол получают из анизола бромированием его в присутствии ледяной уксусной кислоты с дальнейшим взаимодействием магнийорганического соединения с окисью этилена в среде абсолютного эфира [178]. Другим исходным продуктом является *п*-гидроксифенилуксусная кислота, которую восстанавливают $LiAlH_4$ в абсолютном эфире, затем реакционную смесь подкисляют и выделяют *п*-тирозол [636].

Описаны и другие способы синтеза *п*-тирозола, например из соответствующего амина путем диазотирования [643]. Однако известные способы получения соединения многостадийны, базируются на дорогостоящих, агрессивных и ядовитых реагентах, труднодоступном исходном сырье и не обеспечивают высокого выхода целевого продукта.

Институтом химии Башкортостана РАН совместно с нами разработан технологичный способ синтеза *п*-тирозола с высоким выходом

(95–98%) из доступного исходного сырья: из *n*-бромфенола получают 4-тетрагидропираноксифенэтиловый спирт, превращаемый в *n*-тирозол перемешиванием в водном метаноле при температуре 35–40 °С в течение 3 ч в присутствии 10% катионообменной смолы КУ-2 [H^+] [479].

Салидрозид и *n*-тирозол легко растворимы в воде, низших спиртах, растворимы в ацетоне, пиридине, мало – в диэтиловом эфире и нерастворимы в петролейном эфире. Кроме того, *n*-тирозол умеренно растворим в бензоле и растворим в горячем хлороформе. С раствором хлорного железа оба соединения обнаруживают сине-фиолетовое окрашивание; вступают в реакцию Гернгросса с этанольным раствором 1,2-нитрозонафтола в присутствии азотной кислоты с образованием продуктов интенсивно-красного цвета: реакция специфична для *n*-замещенных фенольных соединений [616]. При хроматографировании *n*-тирозола и салидрозида на тонком слое оксида алюминия (2-я ст. акт., нейтр.) после проявления 10% раствором NaOH и диазореактивом получены красно-оранжевые пятна с R_f = 0,48 и 0,90 (система н-бутанол–этанол–вода 5:1:2), а на бумаге – с R_f = 0,88 и 0,56 (60% уксусная кислота), 0,72 и 0,63 соответственно (н-бутанол–уксусная кислота–вода 4:3:3). ИК-спектры веществ в таблетке KBr содержат полосы поглощения: 3395–3155 (гидроксильные группы), 2870 (метиленовая группа), 3022, 1615, 1602, 1520 (ароматическое кольцо), 825 $см^{-1}$ (*n*-замещение бензольного ядра), а у салидрозида дополнительные полосы при 1083, 1060, 1035 (пиранозное кольцо глюкозы) и 897 $см^{-1}$ (β-глюкозидная связь).

В ПМР-спектре *n*-тирозола (безводный дейтероацетон) присутствуют сигналы двух двупротонных дублетов ароматического кольца при 6,68 и 6,97 м.д. (J = 8,5 Гц), двупротонные сигналы метиленовых групп при бензольном кольце и спиртовом гидроксиле при 2,65 и 3,5–3,7 м.д. соответственно, синглет ароматической гидроксигруппы при 8,19 (1 Н) и триплетный сигнал, обусловленный спиртовым гидроксилом при 3,91 м.д. (J = 5,3 Гц).

Масс-спектр вещества содержит следующие основные пики (m/z, интенсивность в %), подтверждающие структуру *n*-тирозола: 138 (M^+, 48), 108 ($M^+ - CH_2O$, 100), 78 (10,6), 77 (C_6H_5, 35,9), 65 (6,4), 63 (5,9), 55 (5,2), 53 (13), 52 (8), 51 (13,6), 50 (7,3 %) [208].

При дальнейшем изучении химического состава корневищ и корней родиолы розовой [122–124, 248–251, 389] выделен ряд компонентов (табл. 3), многие из которых оказались новыми, не описанными

Таблица 3

Физико-химические свойства веществ, выделенных из родиолы розовой

Соединение	Брутто-формула	Т пл, °С	$[\alpha]_D$, град	λ_{max}, нм
n-Тирозол	$C_8H_{10}O_2$	92–93 (хлороформ)	–	220, 275
Салидрозид	$C_{14}H_{20}O_7$	161–162 (хлороформ-этанол)	– 42 (с 1,0; вода)	220, 275
Кемпферол	$C_{15}H_{10}O_6$	277–279	–	266, 367
Кемпферол-7-0-α-L-рамнопиранозид	$C_{21}H_{20}O_{10}$	238–241 (40% этанол)	– 140 (с 0,8; метанол)	265, 366
Астрагалин	$C_{21}H_{20}O_{11}$	178–179 (50% этанол)	– 75,3 (с 0,12; этанол)	265, 353
Родионин	$C_{21}H_{20}O_{11}$	232–235 (с разложением)	– 150 (с 0,2; этанол)	225, 248, 277, 333, 386
Родиозин	$C_{27}H_{30}O_{16}$	192–193 (с разложением)	– 78,5 (с 0,5; метанол)	225, 248, 277, 333, 386
Родионидин	$C_{27}H_{30}O_{16}$	209–211	– 32 (с 0,1; этанол)	225, 248, 277, 333, 386
Родалин	$C_{20}H_{18}O_{11}$	261–264	–	
Родалидин	$C_{26}H_{28}O_{16}$	242–245	+ 48 (с 0,09; этанол)	
Родиолин	$C_{25}H_{20}O_{10}$	235–237 (этанол)	±0 (с 0,33; ацетон)	230, 260, 281, 333, 382
Ацетилродалгин	$C_{22}H_{20}O_{12}$	225–227	+ 69,2 (с 0,8; метанол)	(259), 276, 332, 378
8-Метилгербацетин	$C_{16}H_{12}O_7$	262–264 (с разложением)	–	
Родиолгин	$C_{21}H_{20}O_{12}$	176–178	– 113 (с 0,19; этанол)	
Родиолгидин	$C_{27}H_{30}O_{17}$	194–197 (с разложением)	– 30 (с 0,09; этанол)	
Трицин	$C_{17}H_{14}O_7$	280–282	–	245
Трицин-5-О-β-D-глюкопиранозид	$C_{23}H_{24}O_{12}$	173–177 (с разложением)	– 117 (с 0,5; метанол)	263, 348
Трицин-7-О- β-D-глюкопиранозид	$C_{23}H_{24}O_{12}$	247–249	–	270, 350
Коричный спирт	$C_9H_{10}O$	33–34 (хлороформ–гексан)	–	252
Розин	$C_{15}H_{20}O_6$		– 44,8 (с 2,8; хлороформ – метанол 1:1)	252
Розавин	$C_{20}H_{28}O_{10}$	171–173 (этанол)	– 56,5 (с 0,7; хлороформ – метанол 1:1)	252

Продолжение табл. 3

Соединение	Брутто-формула	Т пл, °С	$[\alpha]_D$, град	λ_{max}, нм
Розарин	$C_{20}H_{28}O_{10}$		– 76,1 (с 5,0; хлороформ – метанол 1:1)	252
Галловая кислота	$C_7H_6O_5$	260–261 (хлороформ - этанол)	–	
Метиловый эфир галловой кислоты	$C_8H_8O_5$	188–191	–	
Кофейная кислота	C_9H_8O	218–222 (водный ацетон)	–	247, 299, 327
Розиридол	$C_{10}H_{18}O_2$		– 7,7 (с 1,3; ацетон)	
Розиридин	$C_{16}H_{28}O_7$		– 32,7 (с 1,1; ацетон)	

в литературе. Методом препаративной бумажной хроматографии этилацетатного экстракта в 60% уксусной кислоте получены два соединения, которые на основании качественных реакций, данных УФ-спектроскопии с ионизирующими и комплексообразующими реагентами [602], ИК-спектров, а также изучения продуктов кислотного и ферментативного гидролиза идентифицированы с кемпферолом и астрагалином [389].

Из сгущенного спиртового экстракта родиолы розовой методом колоночной хроматографии на полиамидном сорбенте элюированием водой, 10% и 95% этанолом с последующим хроматографированием на силикагеле и сефадексе LH-20 в системах хлороформ–метанол изолированы трицин (5,7,4'-тригидрокси-3',5'-диметоксифлавон) и его 5- и 7-глюкозиды. 5-Глюкозид представляет интерес как таксономический маркер растения вследствие его относительной редкости и легкости распознавания. Заслуживает внимания обнаружение 5-глюкозида трицина в подземной части родиолы розовой, так как в других растениях он найден лишь в цветках [248].

В ходе выделения гликозидов трицина промывание колонок с силикагелем более полярными смесями растворителей (хлороформом, содержащим 15% метанола) привело к получению минорных количеств трех новых производных гербацетина. Два из них, названные родионином и родиозином, обнаружили положительную качественную реакцию с *n*-бензохиноном (госсипетиновая проба), что указыва-

Астрагалин

Трицин

Трицин-5-O-β-D-глюкопиранозид

ет на присутствие 5,8-дигидроксигруппировки. Вещества легко подвергаются кислотному гидролизу, в результате которого образуется агликон, идентифицированный с гербацетином (3,5,7,8,4'-пентагидроксифлавон); углеводная часть в родионине представлена рамнозой, а в родиозине – рамнозой и глюкозой. Отсутствие батохромного сдвига максимума 2-й полосы в УФ-спектрах веществ при добавлении ацетата натрия указывает на гликозилирование в 7-м положении. Спектр ПМР подтвердил строение родионина как гербацетин-7-O-α-L-рамнопиранозида.

Родиозин оказался биозидом, в котором легче расщепляется гликозидная связь, чем связь между сахарами. При частичном гидролизе нагреванием с муравьиной кислотой в циклогексаноле вещество

Трицин-7-O-β-D-глюкопиранозид

Родионин

Родиозин

превращается в родионин с отщеплением глюкозы. Входящая в состав флавоноида биоза, названная родиозой, оказалась новым углеводным фрагментом со структурой 3-O-(β-D-глюкопиранозил)-L-рамнопиранозы, содержащейся в сердечном гликозиде сцилларене А. Таким образом, родиозин имеет строение гербацетин-7-O-(3"-O-β-D-глюкопиранозил)-α-L-рамнопиранозида [123].

Интересным соединением оказался родиолин, относящийся к флавонолигнанам – немногочисленной группе природных флавоноидов, содержащих в своем составе дополнительный фрагмент C_5–C_3. Этот фрагмент принадлежит преимущественно конифериловому спирту. К флавонолигнанам относится силибин, как известно обладающий гепатопротективной активностью.

а) Родиолин

б) Родиолин

Ацетилродалгин

О присутствии в молекуле остатка кониферилового спирта судили по данным ПМР- и масс-спектров, содержащих фрагменты с m/z 180, 138 и 124, аналогичные обнаруженным при распаде коричного спирта. Отрицательная госсипетиновая проба и отсутствие батохромного сдвига в УФ-спектре с ацетатом натрия указывали на присоединение остатка кониферилового спирта к 7,8-дигидроксигруппировке гербацетина. Поскольку вещество оптически неактивно, по-видимому, родиолин является смесью энантиомеров.

Из корневищ родиолы розовой хроматографически изолированы два минорных компонента, являющихся производными гербацетина,

8-Метилгербацетин

Кемпферол-7-O-α-L-рамнопиранозид

Родалин R = H
Родалидин
R = β-D-глюкопиранозил

со свободной гидроксигруппой в положении 3–ацетилродалгин и 8-метилгербацетин. Оба соединения дают отрицательную госсипетиновую реакцию с *n*-бензохиноном, что указывает на замещение гидроксигруппы при C_8 гербацетина. При кислотном гидролизе ацетилродалгин расщепляется с образованием арабинозы. В углеводном фрагменте, по данным ПМР-спектра, обнаружена одна ацетильная группа (1,90 м.д., с), отнесенная к третьему гидроксилу сахара – 5,58 м.д. (дд, 3 и 8 Гц). Следовательно, гликозид имеет строение 3,5,7,4'-тетрагидроксифлавон-8-O-(3''-O-ацетил)-α-L-арабинопиранозида и идентичен выделенному ранее из родиол морозной и Крылова ацетилродалгину [120, 204, 213, 353].

О нахождении метоксигруппы в кольце А свидетельствовали данные масс-спектрометрической фрагментации 8-метилгербацетина, в результате которой происходило образование ионов $(M\text{-}15)^+$, 301 (100%), А-15 с m/z 167 и А-43 с m/z 139 [250].

Родионин $R_1 = R_2 = H$
Родионидин $R_2 = H$,
R_1 = -D-глюкопиранозил
Родиолгидин $R_2 = OH$,
R_1 = β-D-глюкопиранозил
Родиолгин $R_1 = H$, $R_2 = OH$

Розин

Розавин

Помимо кемпферола и его 3-глюкопиранозида (астрагалина), из растения получен рамнозид кемпферола и производное галловой кислоты, идентифицированные по ПМР-, УФ-, ИК-спектрам. В случае метилгаллата в ИК-спектре обнаруживается полоса при 1680 $см^{-1}$ (сложноэфирная группа).

Флавоноиды были обнаружены не только в соцветиях, но и в траве родиолы розовой. При этом, наряду с родионином, были выделены родалин (8-ксилозид гербацетина) и четыре новых соединения: дигликозиды гербацетина – родионидин и родалидин и два гликозида госсипетина – родиолгин и родиолгидин [127, 250].

Представляет интерес выявление производных госсипетина, ранее выделенных из некоторых видов рода Sedum, но неизвестных для родиол, а также дигликозида гербацетина – родалидина, содержащего остатки ксилозы и глюкозы соответственно в положениях 8 и 3.

Розарин

Розиридол

Розиридин

Помимо флавоноидов, из травы родиолы изолирована дигидроксикоричная кислота, идентифицированная по данным ПМР- и масс-спектров как кофейная кислота.

Наряду с флавоноидами и простыми фенольными соединениями из спиртового экстракта корневищ родиолы розовой выделены три новых гликозида коричного спирта: розин, розавин и розарин (см. табл. 3). С этой целью упаренный этанольный экстракт хроматографировали на колонке с оксидом алюминия, элюируя смесью хлороформ–метанол. После многократного рехроматографирования в указанной системе с последующей очисткой были изолированы хроматографически однородные вещества. Соединения обнаруживаются на пластинках "Силуфол" по характерному сиреневому окрашиванию после нагревания с 20% серной кислотой. Указанные вещества имеют сходную структуру агликона, так как в их ПМР-спектрах в области 7,5–6,2 м.д. присутствуют одинаковые сигналы, отнесенные к монозамещенному бензольному кольцу и двум *транс*-олефиновым протонам в 3-фенилаллильной группировке.

В продуктах кислотного гидролиза всех трех гликозидов идентифицирована глюкоза, а в соединениях розавин и розарин содержится еще и арабиноза. На основании данных ПМР- и масс-спектров для розина установлено строение *транс*-циннамил-О-β-D-глюкопиранозида [121, 236].

Другие два гликозида представляют собой розин, гликозилированный арабинозой. Отличия в их свойствах обусловлены различной величиной окисного цикла арабинозы, поскольку в спектре ПМР роза-

вина и его производных (ацетата и ТМС-эфира) четко отмечен двойной дублет при 3,70; 3,17 и 3,06 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия при 13 и 2 Гц, характерный для Н-5е L-арабинопиранозы в конформации $^4C_1$. В спектрах розарина указанный выше сигнал отсутствовал, а в слабом поле зафиксирован сигнал аномерного протона – L-арабинофуранозы. Выбор места присоединения арабинозы по 6'-глюкопиранозы осуществлен на основании анализа сигналов в ПМР-спектрах ацетатов соединений в диагностичной области 4,0–3,0 м.д.

На основании полученных данных для розавина, являющегося доминирующим компонентом корневища родиолы, предложено строение *транс*-циннамил-О-(6'-О-α-L-арабинопиранозил)-β-D-глюкопиранозида, а для розарина – *транс*-циннамил-О-(6'-О-α-L-арабинофуранозил)-β-D-глюкопиранозида [121].

Вторым по специфичности маркером (после циннамилгликозидов), характерным лишь для двух видов родиол розовой и линейнолистной, являются монотерпен розиридол и его глюкозид розиридин (1-О-β-D-глюкопиранозид розиридола) (табл. 3). Эти вещества обнаруживаются на пластинках "Силуфол" в виде характерных ярко-синих пятен при детекции хроматограмм раствором серной кислоты с последующим нагреванием [440].

Полученные данные о составе фенольных компонентов ряда родиол были использованы для хемосистематической оценки секций рода Rhodiola [209, 213].

При сравнительном изучении методом тонкослойной хроматографии на пластинках "Силуфол" UV-254 в системе растворителей хлороформ–метанол–вода 26:14:3 корневищ 21 вида рода Rhodiola, близких по морфологическим признакам или имеющих одинаковый ареал распространения, В.А. Куркин и соавт. [245, 252] установили, что по химическому составу Rhodiola rosea L. четко отличается от других исследованных видов. В корневищах всех образцов родиолы розовой из различных мест произрастания присутствуют циннамилгликозиды, не обнаруженные в других видах, что предложено использовать в качестве диагностического признака сырья [241]. Рекомендован хроматографический метод полуколичественной оценки содержания доминирующего компонента подземных частей родиолы розовой – розавина, который использован для установления подлинности и качества сырья [81, 175]. Сырье следует считать кондиционным, если оно со-

держит не менее 1% розавина. При этом количество основного действующего вещества – салидрозида – соответствует требованиям фармакопейной статьи на корневища и корни родиолы розовой. Предложено использовать розавин для стандартизации экстрактов родиолы розовой [613].

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [106] определен компонентный состав экстракта корневищ родиолы розовой и подтверждено, что его основными составляющими являются циннамилгликозиды (розин, розавин, розарин) и салидрозид. Наилучшее разделение основных действующих веществ достигается при использовании в качестве элюентной системы 15% этанола в 0,16 М растворе ацетатного буфера с рН 5,5. Детектирование разделяемых веществ осуществляли по поглощению в УФ-области при двух длинах волн одновременно: λ_1 254 нм (максимум поглощения розавина) и λ_2 280 нм (максимум поглощения салидрозида).

Проведенные исследования позволили сделать вывод о целесообразности стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой по содержанию салидрозида и суммы циннамилгликозидов. На основании этого разработана [176] простая и доступная хроматографическая методика количественного определения действующих веществ в сырье родиолы розовой. Освобождение от сопутствующих компонентов проводится с помощью колоночной хроматографии при промывании хлороформом. Затем действующие вещества отделяют смесью хлороформ–этанол (6:4), элюат отгоняют досуха, а сухой остаток растворяют в 95% этиловом спирте. Оптическую плотность полученного раствора измеряют при длинах волн 252 нм (для розавина) и 278 нм (для салидрозида). Параллельно применяют государственный стандартный образец (ГСО) розавина. Из других циннамилгликозидов выбран розавин, так как он отличается легкостью выделения в однородном состоянии с достижением высокой степени очистки, устойчивостью в процессе хранения [253], возможностью УФ-детекции в условиях хроматографического разделения экстрактов родиолы и высокой биологической активностью, совпадающей с активностью препаратов родиолы.

В литературе описан ряд методик определения салидрозида. Так, проведено количественное определение салидрозида в 8 видах Rhodiola методом ТСХ-УФ-спектрофотометрии. Для этого салидрозид отделяли на пластинках с силикагелем GF_{254} в системе раствори-

телей хлороформ–метанол–вода 26:14:3 и определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 223,8 нм. Полученные результаты показали простоту и удобство метода [561].

На основе ВЭЖХ с обращенной фазой предложена экспрессная методика количественного определения салидрозида и *n*-тирозола в подземных органах и экстрактах родиолы [371, 372]. Для этого разбавленный водой экстракт вводят в хроматограф с обращенной фазой силикагеля-C_{18} и элюирование осуществляют 2–5% раствором этанола, содержащим 0,02 моль/л раствора однозамещенного фосфата аммония со скоростью 1,0 мл/мин. Отдельные компоненты обнаруживают детектированием при длине волны 278 нм. Содержание салидрозида и *n*-тирозола в корневищах родиолы розовой составило 0,98 и 0,25% соответственно.

Аналогичный метод использован [601] для количественного определения салидрозида и *n*-тирозола в корневищах родиолы розовой, выращенной в Китае. Оптимальными условиями хроматографии являлись: в качестве стационарной фазы Nova-Pak C_{18}, подвижной фазы – 6,5% метанола в воде, детекция при λ 225 нм. Содержание салидрозида и *n*-тирозола в образцах составляло 1,3–11,1 и 0,3–2,2 мг/г соответственно.

В последнее время на основе метода ВЭЖХ разработана методика одновременного определения пяти биологически активных соединений в родиоле розовой (салидрозид, розарин, розавин, розин, розиридин) [580]. Разделение достигается в течение 27 мин при 60 °С с использованием колонки C_{18} и градиентной системы растворителей фосфатный буфер–ацетонитрил. Все пять соединений обнаружены при концентрациях менее 0,62 мкг/мл и четко определены в лекарственном сырье Rh. rosea и его коммерческих препаратах.

Описаны методы получения стандартных образцов салидрозида и *n*-тирозола путем предварительной химической обработки и препаративной ВЭЖХ. Вещества, полученные этими методами, достигают чистоты 99 и 97% соответственно [574, 583, 600].

Для количественного определения *n*-тирозола в порошке и таблетках разработаны методики броматометрического и спектрофотометрического анализа [208]. Однако для фармакокинетических исследований необходимо использование значительно более высокочувствительного метода. С этой целью предложена простая методика спектрофлюориметрического определения, основанная на собствен-

ном излучении *п*-тирозола [63]. Установлено, что спектр возбуждения водного раствора *п*-тирозола характеризуется наличием двух максимумов возбуждения при длинах волн 226±2 и 275±2 нм. При возбуждении с λ 275 нм наблюдается один максимум испускания при 305±2 нм. Интенсивность флуоресценции подчиняется основному закону светопоглощения в диапазоне концентраций от $1 \cdot 10^{-7}$ до $7 \cdot 10^{-3}$ %, при этом относительная ошибка метода находится в пределах от 0,46 до 0,88% в разных образцах *п*-тирозола.

В связи с содержанием замещенных фенолов и их производных (*п*-тирозол, флавоноиды, фенолокислоты) препараты родиолы розовой обладают значительной антиоксидантной активностью.

В опытах in vitro с помощью модельной реакции радикально-цепного окисления показано, что введение экстрактов родиолы розовой в окисляющийся в инициированном азобисизобутиронитрилом (АИБН) режиме изопропилбензол (кумол) при температуре 60 °С приводит к появлению периода индукции в поглощении кислорода, величина которого зависит от концентрации экстрактивных веществ. Судя по полученным результатам, суммарное содержание ингибирующих компонентов в экстракте родиолы составляет 1,5%. Средняя молекулярная масса ингибирующих компонентов имеет величину 165–166, близкую к молекулярной массе таких фенольных соединений родиолы, как салидрозид, *п*-тирозол, галловая, кофейная кислоты (140–280). Очевидно, именно эта группа соединений определяет антиоксидантное действие препаратов родиолы. Флавоноиды родионин, родиозин, родиолин, трицин, кемпферол имеют молекулярную массу от 286 до 610. Константа скорости ингибирования для экстракта родиолы розовой составляет $2{,}2 \pm 0{,}2 \cdot 10^{-3}$ $М^{-1}с^{-1}$, что приблизительно в 10 раз ниже соответствующего показателя для ионола [70, 76, 148].

С помощью Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции установлена антиоксидантная активность настоек родиолы розовой, полученных из натурального корня и из культуры ткани. Антиоксидантные свойства определяли по влиянию водного раствора сухого остатка настоек на показатель скорости медленной вспышки Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции суспензии яичного желтка. При этом было обнаружено, что препараты, полученные из натурального корня, превосходят по эффективности образцы из культуры ткани в 4 раза [266].

Антиоксидантное действие экстракта родиолы розовой подтверждено в опытах in vivo. Препарат ингибировал перекисное окисление липидов в мозге быка [611]. В экспериментах на крысах с интоксикацией желтым фосфором (1 мг/кг в желудок в течение 3 месяцев) экстракт родиолы тормозил процессы свободнорадикального окисления липидов в миокарде [350].

Комплексный препарат, содержащий экстракты родиолы и аралии, подавлял липопероксидацию в слизистой оболочке тонкой кишки крысы, индуцированную рентгеновским облучением животного [549].

Антиоксидантные свойства выявлены у полифенольных соединений, выделенных из корневищ Rhodiola sachalinensis и Rh. sacra [2] [596, 606]. In vivo экстракт Rh. sacra тормозил процессы перекисного окисления липидов, повышал содержание в крови восстановленного глютатиона и активность супероксиддисмутазы. У пациентов, страдающих высокогорной полицитемией, препарат повышал активность супероксиддисмутазы в эритроцитах и снижал содержание в плазме малонового диальдегида [588].

Получены прямые доказательства антиоксидантной эффективности салидрозида и *n*-тирозола [69, 87, 464]. Введение салидрозида в окисляющийся кумол в интервале концентраций $(0{,}3–2{,}1)\cdot10^{-4}$ М приводит к появлению выраженного периода индукции ($\tau = 32{,}4$ мин) в накоплении H_2O_2, величина которого остается практически неизменной. Это означает, что при концентрациях салидрозида $\geq 0{,}3\cdot10^{-4}$ М на молекулах ингибитора погибают практически все пероксильные радикалы, ответственные за окисление. При дальнейшем увеличении концентрации салидрозида ($>2{,}1\cdot10^{-4}$ М) происходит инверсия его ингибирующих свойств с превращением в инициатор окисления – резко возрастает скорость окисления. Как ингибитор процесса радикального окисления, салидрозид проявляет бифункциональные свойства: он является акцептором радикалов, участвующих в окислении, а также снимает стадию вырожденного окисления, реагируя с пероксидными продуктами по гетеролитическому механизму [69].

Антиоксидантное действие *n*-тирозола и его аналогов (изомеры гидроксибензилового спирта) установлено в системах инициированного АИБН окисления метилового эфира олеиновой кислоты и кумола.

[2] Некоторые БАВ, выделенные из этих видов родиолы, в опытах in vitro препятствуют токсическому действию амилоида, стауроспорина и H_2O_2 на нейроны мозга, по-видимому, благодаря своим антиоксидантным свойствам [605].

Оно обусловлено взаимодействием с пероксильными радикалами ($RO_2^{\bullet}$) окисления. Максимальный эффект находится в диапазоне концентраций (2,5–5,0) $\cdot 10^{-4}$ М. Характер концентрационной зависимости указывает, что при окислении *п*-тирозола образуются, вероятно, неэкранированные феноксильные радикалы, участвующие в реакциях продолжения цепей при взаимодействии с субстратом, что снижает антиоксидантную активность препарата [87, 197, 464, 558].

1.3. Лекарственные препараты родиолы

Основным и наиболее доступным препаратом золотого корня для лечебного применения является экстракт родиолы жидкий (Extractum Rhodiolae fluidum). Его получают из измельченных корней и корневищ растения путем экстрагирования 40% спиртом в соотношении 1:1 методом реперколяции на диффузионной батарее. Это жидкость темно-бурого цвета, характерного ароматного запаха, напоминающего запах розы, сильно вяжущего вкуса.

Согласно требованиям фармакопейной статьи 42-2163-96, экстракт родиолы жидкий имеет следующие числовые показатели: содержание спирта – не менее 34%, салидрозида – не менее 0,5% и не более 0,8%. Кроме того, экстракт должен выдерживать испытание на микробиологическую чистоту.

Количественное определение салидрозида заключается в обработке экстракта 10-кратным объемом 10% раствора ацетата свинца, затем избыток ионов свинца удаляют с помощью насыщенного раствора сульфата натрия, жидкость перемешивают и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют растворы карбоната натрия и диазотированного сульфацила с последующим спектрофотометрированием при длине волны 485 нм. Указанная методика, разработанная Е.А. Красновым и Т.И. Андреевой [201], вошла в Гос. фармакопею XI изд. и в ФС 42-2163-96 [500].

Наряду с указанной методикой предложено проводить контроль качества экстракта родиолы по количественному определению салидрозида спектрофотометрическим методом, основанным на реакции Гернгросса (взаимодействие *п*-замещенных фенольных соединений, к числу которых относится салидрозид, с 1,2-нитрозонафтолом в присутствии азотной кислоты) [214]. Однако из-за неустойчивости реактива эта методика не получила распространения.

Хранят экстракт родиолы жидкий в прохладном, защищенном от света месте. Срок хранения пять лет. Учитывая, что при длительном хранении экстракта родиолы жидкого возможно выпадение осадка и загустевание с превращением в железподобную недозируемую массу, предложена более рациональная лекарственная форма – таблетки с сухим экстрактом родиолы [380].

Министерством здравоохранения разрешено медицинское применение и промышленное производство экстракта родиолы жидкого (регистрационное удостоверение № 75/933/14; ФС 42-2163-96), а также родиолы розовой корневищ и корней в форме брикетов (регистрационное удостоверение № 95/124/5; ВФС 42-2452-94) и экстракта родиолы сухого – родаскона в форме таблеток по 0,05 г (регистрационное удостоверение № 97/202/9; ВФС 42-2900-97). Родаскон производят по GMP технологии из сырья, заготовленного в районах Горного Алтая [55].

В России экстракт родиолы жидкий производят фармацевтические фабрики: Астраханская, Барнаульская, Владивостокская, Волгоградская, Вологодская, Ивановская, Ижевская, Калининградская, Кемеровская Кировская, Копейская, Краснодарская, Красноярская, Московская, Омская, Пятигорская, Ростовская, Самарская, Санкт-Петербургская, Тверская, Ярославская; фармацевтические предприятия: ОАО "Ай Си Эн Томскхимфарм", ЗАО "Алтайвитамины" (Бийск), ОАО "Асфарма" (Анжеро-Судженск), ООО "Ватхэм-фармация" (Рязань), ГУП ПЭЗ "ВИЛАР" (Москва), ГОП "Воронежфармация", ОАО "Дальхимфарм" (Хабаровск), ОАО "Органика" (Новокузнецк), ГП "Пермфармация", ОГУП "Тамбовфармация", ГП "Тверской витаминный завод", ЗАО "Эвалар" (Бийск), ООО "Юнифарм" (Барнаул) и др. Таблетки родаскона производит ЗАО "Парафарм" (Москва).

Разработан способ получения настойки родиолы розовой (ВФС 42-3435-99) путем экстракции корневищ 40% этанолом методом трехкратной мацерации при соотношении сырье – экстрагент (1:7) (1:11). Первые две экстракции проводят при комнатной температуре, третью – при 80–90 °С [244]. Предлагаемая технология значительно увеличивает выход действующих веществ из сырья по сравнению с получением жидкого экстракта [239, 242, 360].

На основе жидкого экстракта и настойки родиолы розовой созданы лекарственные пленки для нанесения на слизистую оболочку полости рта. Их основой служит композиция, содержащая метилцеллю-

лозу, полиэтиленгликоль-400, поливинилпирролидон, желатину, димексид и глицерин [242, 329].

Для подкожного и внутримышечного введения предложен очищенный препарат – родозин, получаемый путем обработки жидкого экстракта родиолы 15% раствором ацетата свинца и последующего обессоливания катионитом КУ-2 (H^+-форма) и анионитом ЭДЭ-10П (ОН-форма) [207]. Это прозрачная жидкость светло-желтого цвета, специфического запаха и горького вкуса, содержащая около 0,5% салидрозида.

Для изготовления препаратов родиолы розовой следует использовать только воздушно-сухое сырье, так как экстракция свежих корневищ этого растения даже 96% этанолом приводит практически к полному ферментативному расщеплению розавина [235, 243, 247].

Из корней и корневищ родиолы розовой в качестве биологически активных добавок к пище производят "Экстракт родиолы розовой" (биофабрика "Биок", Курск), "Родаскон" (ЗАО "Парафарм", Москва), "Золотой корень" в таблетках (ООО "Фарма Центр", ООО "Конверсия", Москва), "Таблетки родиолы" (ЗАО "Эвалар", Бийск), "Сироп родиолы розовой" (ОАО "Ай Си Эн Лексредства", Курск), "Мёд тонизирующий с экстрактом родиолы" (ООО "Медовый век", Москва).

Корень родиолы розовой входит в состав комплексных препаратов "Фитотон", "Адаптон" (Всероссийский НИИ физической культуры, Москва [5]), БАД "Адаптовит" (ООО "Биотехнология", Томск [489]; ООО "Сибирское здоровье", Новосибирск), "Стимулин", "Стресс минус", "Эмоциональные плюс", "Интеллектуальные", "Иммунные плюс", "Давление плюс" (ООО "Леовит нутрио", Москва), "Родэлим" (ЗАО "Парафарм", Москва), "Биомиллениум" (ООО "Здоровое отечество", Химки), "Розостин" (ЗАО "Медисорб", Пермь), "Пюре Органик" (ООО "ТЭВА", Москва), "Целебный дар Алтая" (ЗАО "Бальзам", Бийск), бальзамы "Для мужчин" (ОАО "Корень", Белгород), "Рудо", "Медвежья сила" (ООО "Рудо-Алко", Элиста), "Богатырская сила" (ООО "Нарине", Алтай), "Золотая розга" (ООО "СибКрук", Новосибирск), "Алтайский букет" (ООО "Алтайский букет", Барнаул), "Бойдус" (ЗАО "Бойдус", Кызыл), растительный комплекс "Девять сил" (ЗАО "Бальзам", Бийск), "Сухой концентрат минеральной воды озера Шира с экстрактом родиолы" (ООО "Биолит", Томск), обладающих стимулирующими и адаптогенными свойствами; фитокомпозиции "Фитомикс-40", предложенной для использования в про-

филактической онкологии [40]; крема "Софья" для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Учеными Уральской медицинской академии [25] разработаны безалкогольные методы получения фитокрипов из родиолы розовой [3]. По данным авторов, фитокрипы и высушенные корневища родиолы содержат одинаковое количество салидрозида.

Корень родиолы широко используется в пищевой промышленности, в частности в рецептуре алкогольных и безалкогольных напитков. Первый такой безалкогольный тонизирующий напиток под названием "Златен тоник Алтай" выпускался в Болгарии и успешно конкурировал с кока-колой. В настоящее время в России производят содержащие родиолу: безалкогольные бальзамы "Золотой корень" (Пермь), "Чемчудой" (Бийск) и "Бальзам Владимира Довганя" (Москва), напитки "Уральская рябина" (Екатеринбург), "Золотой рог" (Владивосток), "Тонизирующий напиток" ("Артлайф", Томск), "Драже жизни с экстрактом родиолы" ("Авена", С.-Петербург), "Фиточай с золотым корнем" (Магнон), "Чай растительный Фитотоник" (Казань), бальзам "Дэрт-Дерман"; водки – "Ярославская хлебосольная" (Ярославский ЛВЗ), "Родиола розовая" ("Родник", Самара), а также различные кондитерские изделия. Предложено использование экстракта родиолы розовой в рецептуре сухих гранулированных напитков [361]. На Украине производятся медовые смеси с родиолой ("Украпифарм").

Здоровые люди, принимающие регулярно экстракт родиолы (по 5–10 капель) или содержащие корень родиолы напитки, утверждают, что к концу первой недели регулярных приемов наступает повышение работоспособности, улучшение сна, настроение становится более ровным, спокойным, мысли более ясными. После завершения курса продолжительностью 1–1,5 месяца положительные эффекты сохраняются в течение 1–3 месяцев.

Препараты родиолы розовой (в том числе экстракт биомассы родиолы) входят в состав косметических изделий: кремы "Золотой корень и витамин F" ("Green Mama", Москва), "Золотой корень" ("Сибирская природная косметика", Новосибирск) и др. При нанесении на кожу они оказывают трофическое и противовоспалительное действие, способствуют регенерации тканей, оказывают положительное влияние

[3] Фитокрипы – растительные тонкодисперсные обезвоженные порошки, сохраняющие питательную ценность и БАВ свежих растений.

на жировой и белковый обмен, активизируют энергетический баланс [58], препятствуют образованию морщин; не проявляют раздражающего и аллергического действия, не вызывают патологических изменений в структуре кожи. Маски с экстрактом родиолы рекомендуют для вялой и стареющей кожи.

1.4. Перспективы использования других видов рода Rhodiola

Высокая эффективность препаратов родиолы розовой привлекла внимание к изучению других видов рода Rhodiola. По современным представлениям [529], этот род включает 22 вида, из них в горах Южной Сибири произрастает 6 видов: родиолы розовая, перистонадрезанная, морозная, четырехлепестная, Крылова и ярко-красная. К нему отнесены многолетние растения с 4-, реже 5-членными цветами, преимущественно двудомные. Чашечка остающаяся, венчик желтый, желто-зеленый, кремовый, бело-розовый или красный; соцветие конечное щитковидное, головчато-щитковидное или кистевидное. Листовки прямые, семена многочисленные, мелкие. Корневище деревянистое, большей частью ветвящееся. Стебли неветвистые, прямостоячие или несколько изогнутые, много- или малочисленные.

Род Rhodiola имеет голарктический дизъюнктивный ареал, виды его распространены преимущественно в горных системах Центральной Азии: Памире, Алтае, Тянь-Шане, Саянах. В экологическом отношении для представителей этого рода характерна приуроченность к влажным местообитаниям, произрастание в высокогорной, горнолесной и арктической областях.

Химико-фармакологическое исследование 11 видов рода Rhodiola, собранных в разных районах Алтая, Тянь-Шаня и Саян, показало, что подземные части большинства изученных видов содержат дубильные вещества пирогалловой и (или) пирокатехиновой групп, органические кислоты, кумарины и флавоноиды [210, 211]. Из корневищ родиол четырехчленной, перистонадрезанной, холодной, морозной, линейнолистной, Кириллова, разнозубчатой, иремельской колоночной хроматографией на оксиде алюминия и полиамиде были выделены *n*-тирозол и салидрозид [196, 197, 213]. Салидрозид обнаружен в 10 видах рода Rhodiola, произрастающих в Китае, включая наиболее популярные в китайской медицине виды Rh. sacra, Rh. sachalinensis и Rh. crenulata [583, 591, 600, 635].

Из подземных частей родиол Литвинова и прямостебельной получены пицеин и *п*-гидроксиацетофенон [197, 205]. Последнее вещество выделено также из хлороформного экстракта родиолы холодной, а колоночной хроматографией на капроне этилацетатного экстракта корневищ этого растения изолированы *п*-тирозол, салидрозид и два гликозида гербацетина: 3,5,7,8-тетрагидроксифлавон-4'-O-β-D-глюкопиранозид и 3,5,8,4'-тетрагидроксифлавон-7-O-β-L-арабинопиранозил [200]. При дальнейшем исследовании корневищ родиолы Литвинова из этилацетатного экстракта при хроматографировании на колонках с капроном выделены четыре флавоноида: кемпферол, его 3-O-α-L-рамнопиранозид (афзелин), гербацетин и новый флавоноидный гликозид, названный литвинолином, структура которого на основании спектральных данных установлена как 3,5,7,4'-тетрагидроксифлавон-8-O-α-L-рамнопиранозид [194]. Заслуживает внимания значительное отличие по химическому составу двух видов родиол – четырехчленной и ярко-красной. Из последней выделены арбутин, гидрохинон, 6-O-галлоиларбутин, изокверцитрин и гиперозид, отсутствующие в родиоле четырехчленной [213, 216]. Наряду с указанными различиями оба вида содержат одинаковые компоненты – кверцетин, кемпферол и два оксикумарина (умбелиферон, скополетин) [215, 516].

Сравнительная оценка стимулирующей активности препаратов, полученных из указанных видов родиол, свидетельствует о несомненных преимуществах извлечений из родиолы розовой. Вместе с тем высокой активностью обладают родиолы четырехчленная (Rh. quadrifida Fisch. et Mey), холодная (Rh. gelida Schrenk), разнозубчатая (Rh. heterodonta Boriss.) и перистонадрезанная (Rh. pinnatifida Boriss.) [209]. Однако, учитывая ограниченные естественные запасы этих видов, практический интерес может представлять, по-видимому, родиола перистонадрезанная, так как она легко интродуцируется, хорошо приспосабливается к равнинным условиям и в культуре масса подземных органов резко возрастает (в 7–10 раз), превосходя корневища многолетних дикорастущих экземпляров.

По морфологическим признакам родиола перистонадрезанная отличается от родиолы розовой коротким корневищем, более тонкими, длинными шнуровидными корнями и ланцетными, суженными к соцветию перистозубчатыми листьями. Стебли у нее в числе 2–4 выходят из каждого ответвления стержня, 15–20 см высотой и 3–4 мм в диаметре, прямые, густолиственные. Соцветие густое, зонтиковидное,

многоцветковое, окруженное листьями. Цветки двудомные, чашелистики желто-зеленые, 4 мм длиной, ланцетные. Лепестки желтые, туповатые, 6 мм длиной. Плодики продолговатоланцетные, около 7 мм длиной. Семена бурые, 2 мм длиной и около 1 мм шириной.

Родиола перистонадрезанная обладает узким ареалом, охватывающим Сангилен, Тувинское нагорье, юго-восточные и центральные районы Восточного Саяна, Хамар-Дабан. Произрастает преимущественно в подгольцовом поясе и верхней половине лесного пояса, в полосе кедроволиственничных редколесий. Средняя масса корневищ около 10 г, но иногда достигает 100 г [378, 471].

При химическом исследовании родиолы перистонадрезанной как в траве, так и в подземной части растения выявлены флавоноиды, дубильные вещества смешанной группы, кумарины и небольшое количество алкалоидов [471].

Из надземной части растения нами получена сумма оснований, при разделении которой на колонках с оксидом алюминия выделены три алкалоида: (±)-седамин, (–)-сединин и (+)-седридин. Из подземных органов, помимо салидрозида и *n*-тирозола, изолированы кофейная, галловая, хлорогеновая кислоты, эскулетин и два флавонольных гликозида производных гербацетина [193]. Последние оказались новыми, не описанными в литературе соединениями и на основании данных химического изучения, ферментативного гидролиза, УФ-, ИК-спектров, поляриметрического анализа охарактеризованы как гербацетин-8-O-α-L-арабинопиранозил-4'-O-α-L-рамнопиранозид (пиннаторолин) и гербацетин-8-O-β-D-ксилопиранозил-4'-O-α-L-рамнопиранозид, названный пиннатилином [193, 213].

Родиола перистонадрезанная впервые интродуцирована в Сибирском ботаническом саду Томского университета в 1971 году посевом семян и посадкой корневищ. Растение может выращиваться как на светло-серой лесной, так и на лугово-черноземной почве; на обоих агрофонах оно проходит весь цикл развития: вегетирует, цветет и плодоносит. Отрастание наблюдается сразу после таяния снега, бутоны появляются в начале – середине мая. Цветение наступает в середине мая – начале июня, семена созревают в конце июня – июле. Вторичное отрастание побегов происходит в конце июня – начале июля, а иногда (в сухие годы) его не наблюдают [443, 444]. Всхожесть семян в различные годы колеблется от 4 до 36%. Благотворное влияние оказывает промораживание, повышая всхожесть до 69%.

Важно отметить значительное увеличение к концу второго года жизни размеров и массы корневой системы родиолы перистонадрезанной. Средняя масса сырого корневища с корнями двухлетних растений составляла 71,2 г, а отдельные экземпляры достигали 146 г (у дикорастущих растений – около 10 г). На пятом году жизни масса подземной части достигала 245 г. Наблюдаются отличия и в надземной части. Так, количество стеблей в природе обычно 2–4, а в культуре – до 25.

При исследовании химического состава культивируемой родиолы перистонадрезанной в траве и подземной массе растения установлено содержание салидрозида, *n*-тирозола, флавоноидов, танидов смешанной группы, кумаринов, антрахинонов и органических кислот. Содержание салидрозида, танидов и общей суммы полифенолов зависит от возраста и фазы развития растения. Суммарное количество салидрозида и *n*-тирозола варьировало от 0,49 до 1,5% [388]. Сравнительное определение количественного содержания дубильных веществ в корневищах дикорастущих и культивируемых растений выявило значительное превосходство дикорастущих (соответственно 11,8 и 0,91% от массы сухого сырья).

Из метанольного экстракта корневищ родиолы линейнолистной, собранной в Восточном Казахстане, используя многократную хроматографию на колонках с полиамидом и силикагелем, выделены четыре вещества терпеноидной природы: розиридол (3,7-диметил-2,6-октадиен-1,4-диол), розиридин (1-О-β-D-глюкопиранозид розиридола), β-ситостерин и даукостерин [237].

При сравнительном изучении химического состава корневищ родиолы линейнолистной – дикорастущей и интродуцированной в С.-Петербурге, наряду с общими химическими признаками (*n*-тирозол, салидрозид, β-ситостерин, розиридол, розиридин), выявлены различия в составе фенольных компонентов. Из концентрированного 70% этанольного экстракта корневищ интродуцированной родиолы линейнолистной колоночной хроматографией на силикагеле дискретно-градиентным элюированием смесью хлороформ–метанол в соотношениях 99:1→80:20 с последующей очисткой соединений путем рехроматографии на силикагеле или сефадексе LH-20 выделены 2,4-дигидрокси-6-метоксиацетофенон, галловая кислота и новое природное соединение, названное родиолинозидом [440].

Под воздействием β-глюкозидазы родиолинозид расщепляется на D-глюкозу и агликон, представляющий собой 2,4-дигидрокси-6-ме-

токсиацетофенон, выделенный из растения в свободном виде. Строение агликона установлено на основании данных ЯМР-спектра гликозида, в котором присутствуют сигналы при 13,83 м.д. (2-ОН, с.), 6,22 м.д. (ароматические протоны Н-3 и Н-5, с.), 3,90 и 2,57 м.д. (два 3Н, с. у OCH_3 и CH_3CO-групп соответственно).

В масс-спектре гликозида обнаружен пик агликона с m/z 182 и базовый пик иона с m/z 167 (M-CH_3). Выбор в пользу гликозилирования при 4-ОН сделан на основании данных ЯМР-спектра гликозида, содержащего синглетный сигнал свободной 2-ОН-группы (δ 13,83 м.д.). Наличие дублетного сигнала аномерного протона с КССВ при 7 Гц свидетельствует о β-D-глюкопиранозильном остатке в молекуле родиолинозида.

Таким образом, на основании спектральных данных и химических превращений для родиолинозида предложена структура 4-О-β-D-глюкопиранозида 2,4-дигидрокси-6-метоксиацетофенона.

Фармакологическое исследование настойки из корневищ родиолы линейнолистной выявило ее адаптогенную активность [355].

Родиолинозид

2, 4-Дигидрокси-6-метоксиацетофенон

Близка к родиоле розовой родиола арктическая Rh. arctica Boriss., которая выделена в 1939 году А.Г. Борисовой в качестве самостоятельного вида. Для получения дополнительных сведений о самостоятельности этого вида И.Ф. Сацыперовой и соавт. [439] было проведено химическое изучение родиолы арктической. Материалом для исследования послужили корневища трехлетних молодых генеративных растений, выращенных в С.-Петербурге, которые в воздушно-сухом измельченном виде подвергали исчерпывающей экстракции кипящим метанолом. Полученный сухой остаток разделяли колоночной хроматографией на полиамиде с последующей рехроматографией элюатов на колонках с силикагелем. В результате были выделены 14

соединений, идентификация которых проведена на основании спектральных данных (УФ-, ПМР-, масс-спектров), результатов химических превращений и непосредственным сравнением с достоверно известными образцами. Из полученных веществ 12 являются общими с родиолой розовой: родиолин, родионин, родиозин, *транс*-коричный спирт, розин, розавин, розарин, галловая кислота, *n*-тирозол, салидрозид, β-ситостерин и даукостерин. Кроме того, в корневищах родиолы арктической выявлены *n*-гидроксибензойная и кофейная кислоты, отсутствующие в корневищах родиолы розовой. Наличие этих отличительных химических признаков может свидетельствовать в пользу самостоятельности Rh. arctica, что подтверждает мнение ряда специалистов по северной флоре [386, 504, 538].

В последние годы к исследованию химического состава различных видов рода Rhodiola повышенный интерес проявляют зарубежные, преимущественно японские и китайские, ученые. Из корневищ родиолы Кириллова (Rh. kirilowii (Regel.) Maxim.) выделены 5 веществ, идентифицированных на основании спектральных и химических данных как *n*-тирозол, салидрозид, β-ситостерин, даукостерин и лотаустралин [590, 592, 609]. Из подземных частей родиолы четырехчленной, наряду с 4 известными соединениями (салидрозид, триацин, госсипетин-7-O-α-L-рамнопиранозид, гексил-β-D-глюкопиранозид) получены два биоактивных цианогликозида – родиоцианозиды A и B и два новых олигогликозида: родиофлавонозид (госсипетин-7-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-α-L-рамнопиранозид) и родиооктанозид (октил-α-L-арабинопиранозил(1→6)-β-D-глюкопиранозид) [645, 646]. Родиоцианозиды в эксперименте обнаружили противоаллергические свойства (см. гл. 7).

Значительный интерес представляет исследование химического состава Rhodiola sacra – популярного средства китайской народной медицины (обладает антигистаминной активностью, ингибируя высвобождение гистамина). Методом колоночной хроматографии из корней этого вида выделены оригинальный цианогликозид родиоцианозид D и два новых монотерпеновых гликозида, названных сакранозид A и B. Кроме того, получены 8 известных компонентов: салидрозид, родиоцианозид A, гетеродендрин, лотаустралин, родиооктанозид, кенпозид A, 2-фенилэтил-O-α-L-арабинопиранозил(1→6)-β-D-глюкопиранозид, 2-метил-3-бутен-2-ил-β-D-глюкопиранозид [644]. При изучении строения одного из монотерпеновых гликозидов установлено,

что он является производным 7-норпинана. В результате гидролиза получен агликон, идентифицированный как 7-гидроксинорпинен, и два углеводных компонента – глюкоза и арабиноза. На основании химических и спектральных данных (^{1}Н-, ^{13}С-ЯМР-спектров) новое соединение является норпинен-7-О-арабопиранозил (1→6)-глюкопиранозидом [578].

Заслуживают внимания результаты исследования химического состава Rh. fastigita S. H. Fu, корневища и корни которого используются в тибетской медицине для улучшения кровообращения и устранения кашля, а также в качестве тонизирующего средства [608]. Из подземных органов растения выделены новый флавоноид и 6 известных соединений: *n*-тирозол, салидрозид, 4'-метоксигербацетин, дигидрокемпферол, родиолин, даукостерин. С помощью спектральных данных (УФ-, ИК-, ^{1}Н-, ^{13}С-ЯМР- и масс-спектров) и химических превращений структура нового флавоноида установлена как гербацетин-8-О-β-D-ликсопиранозид.

Из корней Rhodiola crenualata изолировано 6 соединений, 5 из которых идентифицированы с известными веществами: салидрозид, *n*-тирозол, пирогаллол, галловая кислота и β-ситостерин – путем сравнения значений R_f (ТСХ), температуры плавления и спектральных данных с соответствующими образцами. Шестое вещество оказалось новым соединением, названным кренулатином; его структура установлена на основании спектральных данных как δ-1-изопентенил- 3-О-β-D-глюкопиранозид [633]. Помимо указанных соединений, из подземных частей растения выделены родионин, родиозин, кемпферол-7-О-α-L-рамнопиранозид и новый глюкозид кемпферола, который на основании результатов спектрального анализа имеет строение кемпферол-7-глюкозил-(1→3)-рамнозида [575].

Метанольный экстракт подземных частей родиолы сахалинской (Rh. sachalinensis) ингибирует активность пролилэндопептидазы – фермента, участвующего в метаболизме пролинсодержащих эндопептидаз, которые играют важную роль в процессах обучения и памяти. Из экстракта выделены 5 новых монотерпеноидов, названных сахалинозидами А, В, сахалинолами А, В и С. Кроме них, получены 22 известных соединения: *n*-тирозол, салидрозид (I), галловая, *транс-n*-гидроксикоричная кислоты, 6-О-галлоил-I, розарин, родионин, розиридин, родиоцианозид А, лотаустралин, бензил-, 2-фенилэтил-, октил- и *транс*-цианамил-β-D-глюкопиранозиды, тетра- и пента-О-галлоил-

β-D-глюкопиранозид, кемпферол (II), II-3-O-β-D-диглюкопиранозид, (–)-эпигаллокатехин(III) и 3-O-галлоил-III-(4→8)-III-O-галлат [577]. Из метанольного экстракта растения получен сырой салидрозид, очистка которого осуществлена методом препаративной высокоскоростной противоточной хроматографии. Используя двухфазную систему растворителей, состоящую из н-бутанола–этилацетата–воды (2:3:5), из 250 мг экстракта получено 32 мг салидрозида 98% чистоты [585].

Из водно-этанольного и этанольного экстрактов корней родиолы памироалайской (Rh. pamiroalaica) выделены 4 олигомерных проантоцианидингликозида, два из которых являются новыми соединениями с брутто-формулами $C_{129}H_{106}O_{67}$ и $C_{136}H_{120}O_{700}$ [144, 145].

У растений рода Rhodiola, помимо психостимулирующего действия, обнаружены и другие виды биологической активности. По нашим данным, выраженными противовоспалительными свойствами по тесту экссудативного перитонита обладают жидкие экстракты родиол перистонадрезанной и ярко-красной и их фенольные компоненты (сумма флавоноидов, галловая кислота, арбутин, 6-O-галлоиларбутин). Понижает проницаемость капилляров ацетилродалгин, полученный из родиол морозной и Крылова. Препараты родиолы морозной проявили отчетливое противосудорожное действие по тестам коразолового "титрования" и максимального электрошока.

Глава II

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОДИОЛЫ В СВЯЗИ С ИНТРОДУКЦИЕЙ

Возрастающая потребность в сырье родиолы розовой, запасы которой быстро истощаются в природных местообитаниях из-за интенсивной нерегулируемой заготовки и хищнического сбора частными лицами [230, 466, 467], не может быть удовлетворена только возобновлением естественных зарослей. Одним из действенных путей сохранности природных зарослей лекарственных растений является введение их в культуру, создание промышленных плантаций официнальных растений, где они обычно характеризуются большей, нежели в естественных условиях, продуктивностью и сохранением качества сырья [394]. В особенности это относится к видам, у которых используются подземные органы.

Многочисленные исследования по интродукции родиолы розовой показали возможность выращивания растения в различных районах России: в Московской области [174,345,347], в С.-Петербурге [441], в Республике Коми [187], в Самарской области [254], на Уралс [227], в Башкирии [147, 149], в Республике Марий-Эл [537], в Сибири – в Новосибирской [153], Томской [389,443], Иркутской областях [383], на Алтае [165, 167].

Из корневищ и корней родиолы розовой, интродуцированной в С.-Петербурге путём посева семян, методом хроматографии на колонках с полиамидом и силикагелем выделены и идентифицированы 14 соединений, относящихся к флаволигнанам (родиолин), флавонолам (родионин, родиозин), фенилпропаноидам (*транс*-коричный спирт и его гликозиды – розин, розарин, розавин), фенилэтаноидам (*n*-тирозол, салидрозид), фенолкарбоновым кислотам (галловая кислота), монотерпенам (розиридол, розиридин) и стеринам (β-ситостерин, даукостерин). Химический состав дикорастущих и культивируемых корневищ родиолы розовой в основном одинаков. Последние, помимо ука-

занного набора биологически активных веществ, содержат еще производные трицина, что свидетельствует о целесообразности промышленных плантаций этого вида в районе С.- Петербурга [441].

Показана возможность введения в культуру родиолы розовой, собранной на Алтае, в Саянах [343, 344, 346], на Кольском полуострове [10, 11, 505], на Северном Урале [358].

Исследование родиолы розовой на европейском северо-востоке, где проходит граница ее ареала, показало, что распространение подавляющего большинства ценопопуляций ограничивается территорией центральной части Печорского Урала, где они растут во всех горных поясах и предгорьях. Среда местообитания родиолы розовой в Республике Коми отличается резкой континентальностью, коротким безморозным периодом, высокой инсоляцией, резкими перепадами температуры днем и ночью [510].

Ю.М. Фроловым и И.И. Полетаевой [511] выявлен ряд экологических ниш произрастания родиолы на территории Печорского Урала: наскальная, гольцовая, альпийская, субальпийская, притеррасная, островная и прирусловая. Установлена высокая экологическая пластичность корневых систем родиолы в зависимости от почвенных условий. Изучение становления жизненных форм в онтогенезе привело к выделению следующих биоморфологических типов в зависимости от интенсивности ветвления и особенностей пространственного размещения разветвления корней родиолы: 1) стержнекорневые простые; 2) стержнекорневые с максимальным разветвлением главного корня соответственно в нижней части; 3) средней и 4) верхней частях; 5) стержнекистекорневые растения; 6) кистекорневые растения.

Особенность онтогенеза родиолы розовой на европейском северовостоке состоит в том, что в этом регионе нарушается последовательность прохождения его этапов, т.е. наблюдается периодичность плодоношения, что сказывается на семенном возобновлении и возрастном спектре популяций. Семенам родиолы розовой на европейском северо-востоке свойственен определенный биологический ритм прорастания. После отделения от материнского растения всхожесть их снижается и в марте составляет минимальные значения, а затем начинает повышаться, и в начале мая достигает максимума; следовательно, оптимальный срок посева родиолы – начало мая. При подзимнем посеве всхожесть снижается за счет вымывания семян за пределы

участка. Сохранение жизнеспособности характерно для семян, находящихся в состоянии физического или комбинированного покоя.

Для успешной интродукции родиолы розовой значительный интерес представляет сравнительное изучение экологических и биологических особенностей растения в условиях естественного произрастания (Семинский хребет Алтая, 1800-2000 м над ур. м.) и в культуре в низкогорьях Алтая (Горно-Алтайск, 430 м над ур. м.), проведенное Е.Ф. Ким [165, 170, 171].

В условиях высокогорий вся вегетация дикорастущего растения укладывается в 3–3,5 месяца, максимум накопления салидрозида имеет место в стадиях цветения и плодоношения. В культуре отмечено ускоренное развитие родиолы розовой: вегетация начинается почти на полтора месяца раньше, чем в естественных условиях обитания, а по массе подземной части и семенной продуктивности растение превосходит многолетние дикорастущие экземпляры.

Содержание салидрозида в корневищах одно-, двух- и трехлетних культивируемых растений, выращенных из семян, по сравнению с таковыми у одновозрастных семенных растений из естественного местообитания существенно не изменяется, причем максимум накопления салидрозида приходится на период конец цветения–начало плодоношения. Указанные результаты нашли свое подтверждение в Сибирском ботаническом саду (Томск), где Г.Я. Степанюк и Т.А. Ревина [463] обнаружили увеличение содержания в период цветения культивируемой родиолы розовой как салидрозида, так и общей суммы полифенолов.

Условия районов интродукции в Сибири (Горно-Алтайск, Томск) и естественного произрастания (Семинский хребет Алтая), наряду со сходными элементами, имеют значительные отличия. Климат указанных районов характеризуется как континентальный с теплым летом и холодной зимой, равномерным увлажнением, довольно резкими изменениями элементов погоды в сравнительно короткие периоды времени. По количеству атмосферных осадков эта территория относится к зоне избыточного и достаточного увлажнения. Однако климатические условия мест интродукции значительно мягче, чем зоны естественного произрастания. Ресурсы солнечного света и тепла за год характеризуются большей величиной.

Вегетационный период в условиях Горно-Алтайска и Томска почти в 2 раза длиннее, а вероятность заморозков намного меньше, чем

на Семинском хребте (средняя продолжительность безморозного периода составляет 4 месяца против 2). При более высоких весенне-летних температурах воздуха и почвы в Горно-Алтайске и Томске создаются благоприятные условия для культуры многолетников.

2.1. Особенности роста и развития

В природе родиола розовая начинает отрастать в конце мая – начале июня, цветет в конце июня – начале июля, а в первой половине августа образует зрелые семена. В результате многолетних наблюдений Ю.М. Днепровский и Е.Ф. Ким [103, 104] установили, что условия естественного местообитания оказывают заметное влияние на сезонный ритм роста и развития родиолы розовой, при этом сроки наступления фенофаз находятся в зависимости от водно-температурного режима. На каменистых склонах, хорошо прогреваемых и увлажненных в период таяния снежников, отрастание родиолы розовой начинается раньше, нежели в других местах обитания; здесь растения вступают раньше также в фазы цветения и плодоношения.

Наиболее интенсивным ростом отличаются растения, обитающие по днищам и берегам периодически пересыхающих ручьев и водотоков. Здесь среднесуточный линейный прирост надземного побега за период от отрастания до начала созревания семян составляет 0,59 см, в то время как у растений, поселяющихся по берегам непересыхающих ручьев, где корневая система находится в зоне постоянного затопления, – 0,46 см; еще ниже прирост (0,37 см) у растений каменистых и щебнистых склонов, обитающих в условиях ограниченного увлажнения.

По числу и высоте надземных побегов, а также по массе корневищ особенно выделяются растения, обитающие по пересыхающим ручьям и водотокам, условия которых, очевидно, можно отнести к оптимальным. Средняя масса корневищ у этих растений превышает более чем в 2 раза таковую у растений, обитающих по берегам непересыхающих ручьев, и более чем в 4 раза – массу корневищ растений каменистых и щебнистых склонов (табл. 4). Условия избыточного, а также ограниченного водоснабжения почвы отрицательно влияют на ростовые процессы родиолы розовой. В том и другом случае уменьшаются размеры всех органов, облиственность стебля и количество цветоносных побегов. При избыточном увлажнении корневища подвергаются загниванию вследствие имеющих место анаэробных условий [103].

Таблица 4

Число, размеры и масса отдельных органов родиолы розовой, выращенной в естественных условиях и в условиях культуры Горно-Алтайска в 1972–1974 гг. (M±m, n = 50)

Условия произрастания	Высота растений, см	Число цветоносных побегов	Число листьев на 1 стебле	Длина листа, см	Число почек возобновления	Масса растения, г	
						общая	в том числе корневищ
Естественные заросли							
Многолетние:							
на берегах непересыхающих ручьев	16,3±0,76	1,2±0,08	40,3±0,42	1,5±0,06	–	–	26,3±1,31
на днищах и берегах пересыхающих ручьев и водотоков	26,3±0,79	2,2±0,22	58,6±0,61	3,1±0,09	5,5±0,40	–	54,8±0,42
на каменистых и щебнистых склонах	19,4±0,74	1,4±0,18	39,4±0,37	1,2±0,03	–	–	13,4±1,32
Из семян на днищах и берегах пересыхающих ручьев и водотоков							
Однолетние	Стебель укорочен.	–	7,9±0,36	1,1±0,04	2,1±0,04	2,1±0,0	0,1±0,01
Двулетние	9,7±0,42	2,5±0,25	20,0±0,97	1,3±0,06	2,7±0,12	1,7±0,06	0,4±0,02
Трехлетние	17,6±0,73	2,6±0,21	23,3±1,14	1,2±0,07	4,7±0,34	3,9±0,12	1,6±0,05
Культура							
Из семян:							
однолетние	8,0±0,21	1,0±0,05	35,6±0,96	2,0±0,03	7,0±0,25	2,8±0,05	1,2±0,04
двулетние	24,3±1,51	5,5±0,27	62,8±4,32	3,7±0,03	25,0±1,59	30,3±1,41	11,0±0,52
трехлетние	20,5±0,56	13,1±0,79	52,5±2,21	3,2±0,31	24,3±0,66	100,7±0,66	2,4±1,63
Из отрезков корневищ:							
первого года жизни	21,8±0,79	3,1±0,16	73,0±1,46	3,5±0,11	48,2±3,84	37,0±1,53	26,7±1,52
второго	26,6±0,63	7,8±0,57	77,8±1,99	3,8±0,07	82,2±1,51	143,3±2,37	98,4±1,61
третьего	28,7±0,88	16,0±0,81	88,0±0,80	3,3±0,10	102,8±1,92	251,4±3,29	167,7±4,29

Начало всех фаз развития сдвигается на более ранние сроки. Растения, выращенные из отрезков корневищ, цветут и плодоносят уже в первый год (отдельные особи). На второй год число цветущих особей составляет около 20%, на третий – около 40%. Продолжительность вегетации достигает 150–160 дней.

Рост и развитие родиолы розовой, выращенной из семян, имеют свои особенности, заключающиеся в том, что в первый год растения развиваются очень медленно: от появления семядолей до развития первых настоящих листьев проходит 30–40 дней; рост стебля начинается в первых числах июня и продолжается до конца июля, стебель достигает высоты в среднем 8 см и несет до 40 листьев [104]. На второй и третий год жизни отрастание начинается вслед за таянием снега, часто молодые побеги пробиваются из-под тающего снега. Цветение у этих растений начинается на второй год, однако число цветущих растений небольшое – около 5%, на третий год – 15%.

При изучении ритма развития родиолы розовой в условиях интродукции в Томске посевом семян [388, 442] установлено, что на 4–5-й день после посева семян на поверхности почвы появлялись две зеленые семядоли округло-яйцевидной формы, 1–1,2 мм длины, 0,8–4 мм ширины; гипокотиль проростков имел длину 1–2 мм. На 10–15-й день после прорастания отмечена первая пара настоящих листьев, после чего наблюдается интенсивный рост гипокотиля.

Стебель начинает формироваться на 35–40-й день после появления проростков.

В отличие от устойчивого одноразового цветения и плодоношения в природных местообитаниях, в условиях культуры для родиолы розовой характерно наличие второй генерации побегов, начало отрастания которых приходится на конец июня – начало июля. Эти побеги растут быстрее побегов первой генерации: за 15–20 дней они достигают высоты 20–25 см (до 30 см) и несут 70 и более листьев. Однако только некоторые из них успевают зацвести и дать зрелые семена.

При посеве семян в условиях Семинского хребта всходы появились на 42 дня позже, чем в Горно-Алтайске. К концу вегетации растения имели укороченный стебель с 7–8 листьями и очень маленькое корневище, уступающее корневищу одновозрастных растений в культуре как по массе, так и по числу почек возобновления. Цветение наблюдалось на третий год жизни и всего лишь у 1% растений. Вто-

ричного отрастания растений родиолы розовой в условиях естественного обитания не происходило.

По мнению большинства исследователей, условия культуры приводят к ускорению темпов развития выращиваемых растений по сравнению с дикорастущими особями, причем ускорение происходит главным образом на виргильном этапе. Этот феномен отмечен и при изучении биологии развития родиолы розовой [151, 160, 442]: в условиях культуры на первом году жизни наблюдается цветение у единичных растений, а массовое цветение начинается с двухлетнего возраста. В естественных условиях произрастания виргильный период у родиолы розовой, по данным Е.Л. Нухимовского [343], длится 7–40, чаще 12–20 лет, а по данным А.В. Положий и Н.В. Ревякиной [375], – 6–10 лет.

В условиях культуры резко увеличивается продуктивность родиолы розовой (размеры и масса растений). Средняя масса корневища двулетних особей более чем в 20, а трехлетних – более чем в 30 раз превышает массу корневища одновозрастных растений из естественного местообитания. Корневища вегетативно размноженных растений второго и третьего года жизни в 2–3 раза превышают по массе корневища многолетних растений, собранных на Семинском хребте [167]. Вегетативно размноженные растения на второй год жизни, а сеянцы уже в первый год заметно превосходят одновозрастные растения естественного местообитания по количеству побегов, их высоте и облиственности, по размерам ассимилирующих органов, количеству почек возобновления, по массе всего растения и отдельных его частей (см. табл. 4).

Цветение родиолы розовой в условиях Горно-Алтайска начинается 5–6 мая, т.е. на 1,5 месяца раньше, чем в природе (конец июня). В первый год зацветает 38% от общего количества вегетативно размноженных растений, к третьему – четвертому году количество цветущих экземпляров увеличивается до 65%. При этом цветение в культуре идет дружно и продолжается около 20 дней, а длительность распускания одного соцветия, продолжительность цветения зависят от метеорологических факторов [168].

Аналогичная закономерность, указывающая на более сильное развитие растения в культуре, прослеживается также при выращивании родиолы розовой в условиях Томска. В первый год жизни растение характеризуется медленным ростом. У 35–56-дневных проростков

Таблица 5

Характеристика родиолы розовой, культивируемой в Сибирском ботаническом саду (Томск) (M ± m)

Год жизни	Высота растения, см	Число побегов в кусте	Число генеративных побегов	Масса подземной части 1 экземпляра, г	Содержание салидрозида, %
2	28,5±0,66	10,7±0,58	2,0±0,28	115,8±5,14	0,66±0,040
3	33,4±1,72	28,4м4,18	6,5±2,01	323,0±29,02	0,92±0,010
4	38,1±2,51	61,8±5,66	32,5±5,04	688,0±91,62	0,67±0,003
5	40,9±3,52	63,3±4,39	21,8±2,28	660,0±45,32	1,46±0,006
6	40,2±2,29	88,7±8,11	32,7±4,30	980,0±78,50	1,59±0,050
7	31,5±2,82	52,0±8,99	13,6±3,52	1340,0±129,60	1,42±0,020

начинают формироваться стебли, которые к началу сентября достигают высоты 6–16 см. Максимальный прирост вегетативных побегов приходится на период цветения и составляет 0,5–0,9 см за сутки. С возрастом габитус растений увеличивается, при этом наблюдалось увеличение периода вегетации за счет вторичного отрастания, и уже на четвертом году жизни культивируемая родиола розовая по ряду показателей превосходила дикорастущие экземпляры (табл. 5).

Одним из возможных факторов, лимитирующих качество лекарственного сырья, является режим ультрафиолетовой радиации высокогорных районов произрастания родиолы розовой. Родиола розовая, выращенная в условиях повышенной дозы УФР, отличалась ускоренными темпами развития, дифференциацией надземной части и появлением настоящих листьев и, как следствие этого, наблюдалось увеличение содержания биологически активных веществ (салидрозид, *п*-тирозол, розавин) в сравнении с контрольными растениями и растениями, выращенными в условиях дефицита УФР [560].

Водный режим. Важное значение имеет изучение особенностей водного режима родиолы розовой в новых условиях, поскольку этот показатель тесно связан с тепловым режимом и наиболее существенно изменяется при переселении растения в низкогорье. Указанные факторы предопределяют уровень и характер обмена веществ, а следовательно, образование и накопление салидрозида – основного действующего вещества родиолы розовой. Показатели емкости и напряженности водного режима родиолы розовой, перенесенной из горного пояса в предгорную зону Алтая, представлены в табл. 6.

Таблица 6

Некоторые показатели водного режима в листьях многолетних растений родиолы розовой в естественных условиях обитания и в культуре [164]

Фаза развития	Содержание воды, % от сырой массы			Осмотическое давление клеточного сока, атм по сахарозе
	общей	свободной	связанной	
Семинский хребет				
Вегетация	88,6	27,4	61,2	5,37
Цветение	92,1	27,0	65,1	3,96
Плодоношение	89,4	16,3	73,1	5,86
Горно-Алтайск				
Растения второго года культуры				
Вегетация	85,9	7,2	78,7	5,77
Цветение	86,9	4,3	82,6	5,39
Плодоношение	86,0	1,8	84,2	5,67
Растения третьего года культуры				
Вегетация	87,5	16,0	71,5	4,75
Цветение	90,4	9,9	80,5	3,96
Плодоношение	88,7	6,0	82,7	5,29

Обращает на себя внимание тот факт, что при тенденции снижения общей оводненности листьев последняя в условиях культуры остается высокой на протяжении всей вегетации растений (90,4–85,9%). Реакцией интродуцента на возросшие водоотнимающие силы новой среды (повышенная температура и низкая относительная влажность воздуха) является перераспределение отдельных фракций внутриклеточной воды, характер которого указывает на определенную напряженность водного режима, особенно в фазе цветения и плодоношения. Содержание свободной фракции воды (1,8–16,0%) уменьшается в 3–5 раз по сравнению с естественными условиями обитания, заметно возрастают количество коллоидно-связанной воды (71,5–84,2%) и водоудерживающая способность листьев. Вместе с тем новые условия обитания не оказывают существенного влияния на величину осмотического давления клеточного сока листьев, которая остается низкой (3,96–5,77 атм) [163].

Как известно, к числу важнейших механизмов регулирования водного режима растений относится устьичный аппарат. Листья родиолы розовой амфистоматические, большинство устьиц расположено на верхнем эпидермисе, кутикулярный слой мощный, система жилок развита слабо.

В естественных условиях средняя дневная величина устьичной щели по исследуемым местообитаниям определяется степенью водообеспечения. У растений каменистых склонов величина устьичных щелей наименьшая (до 4,65 мкм). Этой же закономерности (обратная связь) подчинено и количество устьиц на единицу листовой поверхности. У родиолы розовой, обитающей в условиях избыточного водоснабжения, среднее число устьиц на 1 см^2 поверхности верхнего эпидермиса составляет (шт.): 3646±61, нижнего – 2753±108, в условиях неустойчивого водоснабжения соответственно – 4411±43 и 3891±87, а в условиях ограниченного водоснабжения – 5492±44 и 4759±42.

При перенесении родиолы розовой в низкогорье число устьиц растений через 2–3 года увеличивается на верхнем эпидермисе листа (5117±23) и уменьшается на нижнем (2899±22), более чем вдвое увеличивается ширина устьичной щели в дневное время. Динамика устьичных движений прямо коррелирует с величиной водоотнимающего фактора внешней среды, несмотря на ограниченные запасы влаги в почве. Это приводит к резкому увеличению полуденного водного дефицита, к перегреву листьев. В условиях Горно-Алтайска наиболее опасное время для культуры родиолы розовой – конец мая–июнь. В междождливые периоды этих месяцев, когда относительная влажность воздуха нередко опускается до 13–15%, а температура поднимается выше 30 °С, зарегистрированы тепловые повреждения листьев и генеративных органов.

В новых условиях меняется характер дневного хода транспирации. Вместо пикообразных кривых в районе Семинского хребта с большими подъемами в дневные и минимумом транспирации в ранние утренние и поздние вечерние часы в культуре наблюдается быстрое нарастание интенсивности транспирации в утренние (до 200 г·м^2/ч и более) и снижение в вечерние часы при сохранении довольно устойчивого ее показателя (165,0–259,9 г·м^2/ч) в течение всего дня. Дневной максимум во все сроки определения приходится на 12–15 ч. Сравнительно высокая интенсивность транспирации отмечается в начале вегетации, в период отрастания растений и связана, очевидно, с повышенной оводненностью тканей растений. Абсолютные величины ее в этот период доходят до 334,4–367,2, а среднедневная интенсивность транспирации равняется 221,1 г·м^2/ч. В другие фазы развития абсолютные величины не превышают 258,9 г·м^2/ч. Абсолютный

максимум в культуре ниже, чем в природе, однако среднедневная интенсивность транспирации практически не изменяется (в природе 121,0–175,0 г·м^2/ч, в культуре 136,0–169,2 г·м^2/ч). Повышенная интенсивность транспирации в утренние и относительно стабильные ее показатели в дневные часы отражают приспособительную реакцию интродуцента на изменившиеся условия среды. При таком ходе транспирации растения более экономно расходуют воду в течение дня в связи с более высокой температурой и пониженной влажностью воздуха и почвы.

В условиях культуры повышается водоудерживающая способность листьев родиолы розовой. Потеря воды при 3-часовом завядании в различные сроки определения колеблется (%): у растений первого года жизни – 14,5–24,5, второго – 6,6–19,2, третьего – 4,2–15,8.

ВУС листьев зависит от времени пребывания родиолы розовой в условиях культуры. Легче отдают воду растения первого и второго года, труднее – третьего года жизни. В первые два года культуры в связи с напряжением водоотнимающих факторов (прежде всего температурного) потеря воды при завядании не обеспечивается свободной ее формой и в водоотдачу вовлекается связанная вода. Так, у растений первого года жизни в новых условиях в фазы вегетации, цветения и плодоношения свободная вода полностью расходуется в первый час подсушивания. У растений второго года жизни значительные потери в первый час завядания (вегетативная фаза – 18,6%, цветение – 40,0 %, плодоношение – 45,0%) обеспечиваются за счет связанной воды. И только у растений третьего года жизни в новых условиях затраты воды при завядании обеспечиваются фондом свободной воды: при экспозиции один час растения в течение вегетации теряют 29,5–54,0%, два часа – 52,6–75,0%, три часа – 68,4–90,1% воды. Связанная вода при завядании растений не затрачивается.

Очевидно, в условиях культуры ВУС листьев по сравнению с дикорастущей родиолой розовой значительно увеличивается: в первый год к моменту цветения–начала плодоношения в 1,6, во второй год – в 2–3 и в третий год – в 2,6–4,7 раза. Абсолютные величины водоудерживающей способности повышаются, как правило, к концу вегетации.

Увеличение ВУС у растений-интродуцентов, по-видимому, тесно связанно с оводненностью тканей. В первый, а особенно во второй год пребывания родиолы розовой в новых условиях резко сокращается количество физиологически активной и, наоборот, увеличивается

содержание воды, упорядоченной высокополимерными соединениями: к концу второго года практически вся вода оказывается в связанном состоянии. Наличие большого количества трудноизвлекаемой воды в листьях приводит к изменению структурированности протоплазмы, снижению подвижности воды, повышению стойкости белковых молекул и действию обезвоживающих факторов и, как следствие, – к увеличению ВУС, а вместе с тем и устойчивости родиолы розовой к повышенной температуре.

Таким образом, сопоставление с данными, полученными у исследуемого объекта в естественных местообитаниях, свидетельствует, что водный режим родиолы розовой в условиях культуры напряжен. Реакция интродуцента на неблагоприятные факторы новой среды проявляется в понижении уровня оводненности тканей, характере перераспределения отдельных форм воды, изменении характера транспирации, увеличении ВУС.

Высокая способность родиолы розовой переводить физиологически активную воду в связанное состояние при возрастании водоотнимающих сил (повышенная температура и низкая относительная влажность воздуха) предполагает наличие у интродуцента чувствительного механизма защиты водного режима от неблагоприятных факторов среды. Если на первом и втором году культуры отмечается определенное напряжение водного режима родиолы розовой, то третий год характеризуется установлением режима на новом уровне, обеспечивающем нормальный рост и развитие растения в новых, не свойственных ему условиях произрастания.

Ф о т о с и н т е з. Продуктивность фотосинтеза родиолы розовой в условиях естественного обитания колеблется в пределах 0,208–0,812 г·м^2/ч сухого вещества. В начале вегетации (отрастание) она сравнительно низкая и в зависимости от местообитаний варьирует от 0,236 до 0,330 г·м^2/ч, максимальных величин достигает в период активного роста и начала плодоношения (0,700–0,800 г·м^2/ч). У растений, произрастающих по днищам и берегам временных ручьев и водотоков, фотосинтез на протяжении почти всей вегетации сохраняет высокие значения (0,564–0,812 г·м^2/ч). В условиях избыточного, как и недостаточного, водоснабжения на протяжении всей вегетации продуктивность фотосинтеза не поднимается выше 0,550 г·м^2/ч [165].

Определение продуктивности фотосинтеза у родиолы розовой в условиях культуры (Горно-Алтайск) проведено в полевые сезоны

1973–1974 годов. Объектами исследования являлись вегетативно размноженные растения второго и третьего года. Для сравнения использовали дикорастущие растения, обитающие по днищам и берегам пересыхающих ручьев и водотоков.

Продуктивность фотосинтеза у растений второго года культуры в течение вегетационного периода колебалась в пределах 0,337–1,166 г·м^2/ч. На третий год культуры продуктивность фотосинтеза заметно увеличивалась и в отдельные фазы развития достигала 1,2–1,4 г·м^2/ч. Кривые сезонного хода продуктивности фотосинтеза имеют одновершинный характер. Максимум накопления органического вещества совпадает с периодами активного роста и приходится на фазы вегетации и цветения. Высокая продуктивность фотосинтеза у растений как второго, так и третьего года культуры сохранялась на протяжении почти всей вегетации (от отрастания до начала плодоношения), достигая минимальных величин к концу плодоношения. Средняя продуктивность фотосинтеза за вегетационный период у растений второго года культуры составляет 0,7 г·м^2/ч, третьего года – 0,8 г·м^2/ч.

Высокая фотосинтетическая способность на протяжении всей вегетации обеспечивает родиоле розовой в культуре более пышный рост и усиленное развитие: увеличиваются общая кустистость, облиственность стебля и размеры ассимилирующих органов, масса всего растения и отдельных его частей. Полученные данные свидетельствуют, что экологический оптимум родиолы розовой лежит за пределами современного ареала вида. В условиях естественного ареала родиола розовая не проявляет всех своих потенциальных способностей к максимальной продуктивности, не реализует своих наследственных возможностей. Реакция этого вида на необычные для нее условия выражается в повышении общей продуктивности. Скрытые потенции вида определяют широкие возможности выращивания родиолы розовой в условиях культуры [168].

Режим освещения существенно влияет на содержание салидрозида в корневищах родиолы розовой [476]. Оптимальными для фотосинтеза листьев родиолы розовой являются умеренные и низкие положительные температуры (от 5 до 20 °С). Благоприятны для фотосинтетической деятельности утренние и вечерние часы, когда температура не превышает 20 °С, а освещенность составляет 100–150 Вт/м^2 [89]. С целью выявления факторов, увеличивающих продуктивность родио-

лы розовой и содержание в ее биомассе биологически активных веществ, исследовано влияние спектральной характеристики искусственного света [475]. При этом наиболее эффективным оказался красный свет. Было показано, что синтез салидрозида в корневищах родиолы увеличивался при смене режима облучения с белого света на голубой в последние 10 дней вегетации.

Жаростойкость. При выявлении реакции родиолы розовой на новые условия среды проведено изучение жаростойкости данного вида к супероптимальным температурам [162]. При получасовом воздействии температура, при которой отмечаются видимые повреждения листьев в фазы вегетации и цветения, составляла у растений второго года 50 °С, третьего – 50–53 °С. С повышением температуры до 59 °С площадь повреждения листовой поверхности увеличивается в фазу активного роста у растений второго года до 22,5%, третьего – 15,2%, в фазу цветения составляет соответственно 32,6 и 36,1% от общей площади листа. Летальной (повреждение более 50% листовой пластинки) была температура в фазу вегетации 62 °С, цветения – 65 °С.

С увеличением срока пребывания и возраста растений в новых условиях жаростойкость родиолы розовой повышается. Так, если у растений второго года культуры в фазу цветения повреждалось 12,4% листовой поверхности, то у растений третьего года – 10,8%; при температуре 56 °С соответственно – 18,8 и 11,1%; при 59 °С – 22,5 и 15,2%. Отмеченное повышение жаростойкости при температуре 50–56 °С еще более выражено у растений-интродуцентов четвертого года культуры.

Повышение жаростойкости родиолы розовой в условиях культуры можно объяснить увеличением количества связанной воды в листьях: на второй–третий год пребывания родиолы розовой в новых условиях в фазу вегетации оно повышается до 71,5–78,8%, цветения – начала плодоношения – до 80,5–84,2% (в природе 65,1%). Количество же свободной воды в этот период резко понижается (до 4,3–1,8%). Такое перераспределение отдельных фракций приводит к заметному повышению жаростойкости родиолы розовой в условиях культуры.

Содержание и динамика накопления салидрозида. Интродукция нередко приводит к понижению содержания биологически активных веществ. Поэтому определение содержания и динамики накопления салидрозида в родиоле розовой в условиях культуры являлось важнейшим вопросом, оно объясняло как саму целесо-

образность введения растения в культуру, так и разработку специфических приемов возделывания его с учетом эколого-биологических особенностей вида.

Результаты исследований, проведенных Е.Ф. Ким и соавт. [171], показали, что у многолетних растений Семинского хребта (днища и берега временных ручьев и водотоков) в зависимости от фазы развития содержание салидрозида в корневищах колеблется в пределах 0,7–1,0%. Максимальное количество салидрозида приходится на период конец цветения – начало плодоношения, минимальное – на фазу начала вегетации.

В культуре содержание салидрозида в корневищах родиолы розовой понижается; более того, это снижение носит прогрессирующий характер. В первый год содержание салидрозида близко к таковому в корневищах растений естественного местообитания. На второй и особенно на третий год наблюдается резкий спад в накоплении салидрозида (до 0,4%), на четвертый год процесс накопления салидрозида стабилизируется, оставаясь, однако, на низком уровне (0,4–0,6%). В первые два года максимальное содержание салидрозида в корневищах вегетативно размноженных растений приходится на начало вегетации (0,7–0,8%), на третий – четвертый год максимум сдвигается на период конец цветения – начало плодоношения (0,6 %). К концу вегетации содержание салидрозида понижается, что характерно для интродуцентов всех возрастов. В корневищах одно–трехлетних сеянцев содержание салидрозида (при определении в конце вегетации) практически не изменястся по сравнению с одновозрастными сеянцами естественного местообитания, однако остается довольно низким – 0,38–0,45% [161, 169].

В условиях культуры салидрозид обнаруживается и в надземной части родиолы розовой. Содержание его небольшое и колеблется в пределах 0,08–0,21%. Максимальное количество салидрозида в зеленой части зафиксировано в фазу плодоношения и в конце вегетации [166].

Снижение содержания салидрозида в корневищах родиолы розовой в культуре можно объяснить значительным усилением ростовых процессов. Отмечается резкое увеличение количества закладывающихся на корневище почек возобновления. Их число ко второму–третьему году у вегетативно размноженных растений увеличивается в 15–20 раз по сравнению с растениями естественного местооби-

тания (5,5; 48,2–82,2–100,8). Из общего числа заложившихся почек возобновления 1/5–1/6 часть на следующий год трогается в рост и дает облиственные побеги и генеративные органы. Обилие закладывающихся почек возобновления приводит к тому, что вегетативно размноженные растения на второй–третий год пребывания в культуре превосходят многолетние растения естественного местообитания по количеству стеблей в кусте, облиственности и размерам ассимилирующих органов, массе всего растения и отдельных его частей. У сеянцев-интродуцентов процесс образования почек возобновления к третьему году стабилизируется, 50% из общего числа их ежегодно реализуется (7–3,5; 25–13), давая облиственные побеги и генеративные органы, что также приводит к повышению кустистости, площади ассимилирующих органов, массы корневищ (к концу третьего года сеянцы-интродуценты увеличивают свое корневище почти в 50 раз). Резкое увеличение количества почек возобновления, наличие второй волны роста цветения и плодоношения, повышение продуктивности – все это, очевидно, приводит к снижению биологической активности родиолы розовой в новых условиях по сравнению с одновозрастными растениями, выросшими на Семинском хребте [171].

С целью поиска оптимальных условий накопления салидрозида в подземных органах родиолы розовой Е.Ф. Ким и Е.Н Гришиной [169] в период 1991–1995 годы были заложены опытные интродукционные участки в трех зонах: предгорий (с. Усть-Иша Алтайского края, 200–210 м над ур. м.), низкогорий (Горно-Алтайск, 410–430 м) и среднегорий (ур. Мангулак Усть-Коксинского района, 1000–1200 м). Контролем служили многолетние дикорастущие растения родиолы высокогорий (на хребтах Семинский и Холзун, 1800–2200 м над ур. м.). Отбор образцов на анализ проводился в конце вегетации.

В процессе исследований установлено, что в условиях высокогорий у дикорастущих многолетних растений родиолы розовой содержание салидрозида составляет в среднем 1% на абсолютно сухую массу сырья. В районах интродукции в первые два года культуры корневища родиолы отличаются сравнительно низким содержанием салидрозида: к концу второго года культуры в зонах предгорий и низкогорий – 0,30–0,35%, в зоне среднегорий – 0,70%. С третьего года культуры количество салидрозида во всех зонах интродукции заметно повышается, а на четвертый год культуры отмечается существенное увеличение содержания салидрозида: в предгорье и низкогорье –

до 0,60 и 0,66 %, в среднегорье – до 0,90%. К концу пятого года во всех зонах интродукции содержание салидрозида приближается к природному уровню.

Отмечено накопление салидрозида не только в корневищах, но и в корнях родиолы розовой: к концу четвертого–пятого года культуры во всех зонах интродукции количество салидрозида в корнях в среднем составляет 65–70% от его содержания в корневищах, а у дикорастущих растений – 50%. К этому времени значительно увеличивается биомасса подземных органов.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости создания искусственных плантаций родиолы розовой в различных зонах, на разных высотных поясах Алтая, при этом заготовку корневищ и корней растения можно начинать с четвертого–пятого года культуры [171].

Сравнительная характеристика антиоксидантной активности сырья родиол розовой (дикорастущей и интродуцированной), а также иремельской (Rh. iremelica Boriss.) [70] свидетельствует о наибольшем содержании ингибирующих компонентов в сырье дикорастущей родиолы розовой (5%), существенно меньше (0,9%) содержится их в сырье родиолы иремельской. Наименьшая антиоксидантная активность выявлена в сырье интродуцированной родиолы розовой.

В с х о ж е с т ь с е м я н. В связи с интродукцией родиолы розовой важное значение имеет изучение морфологии семян, их всхожести и энергии прорастания, так как именно эти качества предопределяют возможность семенного возобновления вида в условиях культуры. Исследование морфологии семян растений различных репродукций показало, что наибольшими размерами отличаются семена родиолы розовой, собранные с растений швейцарской репродукции (длина 2,7±0,04 мм, ширина 1,0±0,002 мм), они обладают также большей массой (0,232–0,281 мг); наименьшие показатели у семян растений сибирских репродукций: Алтай – 0,167–0,224 мг, Тува – 0,164–0,218 мг [391].

Семена родиолы розовой в лабораторных условиях при температуре от 5 до 30 °С обладают низкой всхожестью (4–24%) и энергией прорастания (0–2%) вследствие наличия плотных семенных покровов, затрудняющих доступ кислорода и воды к зародышу [162, 170, 390]. При температуре +5 °С семена начинают прорастать на 5-й день, при +18 °С – на 3-й день. Всхожесть и энергия прорастания



Рис. 9. Фаза плодоношения родиолы розовой в условиях культуры

их несколько повышаются, достигая соответственно 11,3 и 2,0%. Высокая положительная температура +30 °С повышает всхожесть (на 17-й день всхожесть составляет 16,0%), но снижает энергию прорастания.

Данные [289] о повышении до 38% всхожести семян родиолы розовой в условиях культуры не нашли подтверждения в работе Е.Ф. Ким, показавшей, что при проращивании семян первой–третьей репродукции, полученных с растений-интродуцентов в условиях Горно-Алтайска, всхожесть по сравнению с контролем не повышалась (рис. 9).

Для изучения семенного размножения родиолы розовой в условиях Заполярья был заложен открытый участок с использованием семян, собранных на берегу р. Воркуты. Перед посевом вносили по 6 т/га извести, 5 т/га навоза и удобрения. Семена характеризовались высокой всхожестью, сохранявшейся по крайней мере 20 лет. Сохранившиеся растения отличались хорошим жизненным состоянием [187]. Исследование дыхания семян родиолы розовой с различными типами покоя показало, что интенсивность дыхания ниже у семян с физическим и комбинированным покоем по сравнению с семенами, не имеющими покоя [88].

Изучение эффективности различных приемов предпосевной обработки семян [160, 442] позволило рекомендовать для повышения

всхожести и энергии прорастания стратификацию семян (0–2 °С на влажном ложе в течение 21 дня) с последующей их обработкой 0,1% раствором перекиси водорода или марганцевокислого калия в течение 24 ч. За неделю всхожесть в этих условиях составила 92 и 82% против 7% в контроле. Вероятно, роль стратификации семян в данном случае сводится главным образом к устранению тормозящего действия семенной кожуры, которая теряет свойство водонепроницаемости, и семена прорастают.

Одним из способов воздействия на всхожесть семян является их криогенная обработка. Промораживание семян родиолы розовой жидким азотом при температуре –196 °С в течение месяца привело к увеличению их всхожести на 35–50%, однако это сопровождалось замедлением темпов первых этапов развития растения на 12–15 дней [353].

Анализ семян на содержание запасных веществ (крахмал, жиры, белки, сахара) в процессе предпосевной обработки и прорастания показал, что в сухих семенах родиолы розовой обнаружены белки, большое количество капель жира, крахмал отсутствует. На 21-й день стратификации наблюдается резкое уменьшение количества белков и особенно жиров, появляется крахмал. На 3-й день после посева количество жира заметно уменьшается, а содержание крахмала резко возрастает. В дальнейшем крахмальные зерна постепенно исчезают, взамен их накапливаются растворимые сахара. Таким образом, в процессе подготовки и прорастания в семенах родиолы розовой идет превращение трудноусвояемых веществ – белков и жиров в легкодоступные соединения – аминокислоты и сахара. Наиболсе четко изменения в биохимии семени наблюдались при стратификации семян с последующей их обработкой растворами пероксида водорода и марганцевокислого калия.

Интенсивная и слабо контролируемая эксплуатация запасов родиолы розовой привела не только к резкому сокращению численности популяций, но и к сужению границ ареала этого растения. Родиола розовая включена в "Красную книгу" [191] и в "Красную книгу Казахской ССР" [192]. Растение охраняется в Алтайском и других заповедниках, вводится в культуру, но производственные плантации пока не созданы. Родиола розовая нуждается в строжайшей охране, поэтому заготовку посадочного материала этого ценного вида следует проводить с разрешения заготовительных организаций и под контролем Общества охраны природы. Необходимо осуществление широких ме-

роприятий по разработке рационального использования ее природных запасов и воспроизведению их на территории Горного Алтая. Сюда входит широкая разъяснительная работа, строгое ограничение эксплуатации запасов и лицензирование заготовок, учет площадей и мест проведения сборов сырья, интродукция в ботанические сады и питомники лекарственных растений [185, 393].

Разумная эксплуатация естественных зарослей родиолы розовой и выращивание этого ценного вида в условиях культуры вносят определенный вклад в создание сырьевой базы для фармацевтической промышленности. Целесообразно выращивать родиолу розовую не только на полях специализированных хозяйств, но и на пришкольных опытных участках, на станциях юных натуралистов, на полях ученических производственных бригад, на приусадебных участках, в садах и огородах.

Приписные угодья для заготовок сырья прежде всего могут быть организованы в Западном Саяне (осевые Саянские хребты, хребты Хансын, Шаман), Восточном Саяне (хребты Удинский, Большой Саянский), на Алтае (хребты Катунский, Коргонский и др.) [230, 377, 473].

При введении растений в культуру важным моментом являются изучение внутривидового разнообразия и отбор наиболее продуктивных образцов. Проведенные в Сибирском ботаническом саду (Томск) наблюдения за растениями родиолы розовой, выращенными из семян различных географических районов, выявили определенные различия в ритмике сезонного развития. У растений европейских репродукций (Швейцария, Швеция, ФРГ) в сравнении с сибирскими происходило запаздывание в наступлении фаз развития на 10–12 дней. Особи различных репродукций отличаются не только по ритму сезонного развития, но и по габитусу, массе подземных органов и содержанию салидрозида; из них выделяются растения, выращенные из семян, полученных из Швейцарии (рис. 10).

Растения томской репродукции проявляют сходные биологические показатели в условиях культуры и отличаются значительным количеством салидрозида, удовлетворяющим требованиям фармакопейной статьи [391, 442]. При интродукции родиолы розовой высадкой отрезков корневищ, завезенных с Алтая (хребет Иолго) и Тувы (Западно-Саянский перевал), не обнаружено заметных различий между ними по ритмике сезонного развития и габитусу растения, но по содержанию салидрозида предпочтителен тувинский образец.

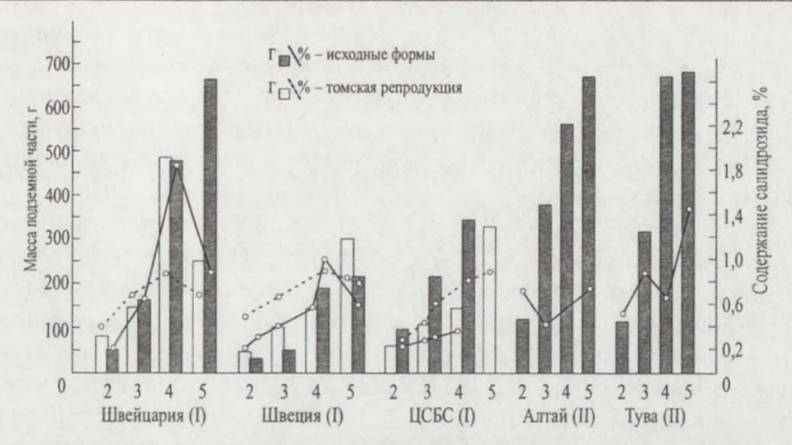


Рис. 10. Масса подземной части и содержание салидрозида у родиолы розовой разного возраста и различных репродукций. Способы размножения: I – семенной; II – вегетативный

В связи с решением вопросов интродукции родиолы розовой значительный интерес представляют исследования по выявлению вредителей и заболеваний растения. При этом установлено, что в естественных условиях произрастания (на хребте Холзун) родиола розовая подвержена нападению растительноядных насекомых и патогенных грибов. К ним относятся личинки жука-долгоносика (Hylobius gebleri Bch.), растительный клещ (Eriophyes) и тли (Rhodiolaphis cholsunensis). В естественных ландшафтах они повреждают соцветия, листья, стебли и корневища растений. Личинки баданового долгоносика повреждают корневища родиолы розовой, проделывая в них ходы, имеющие в поперечнике до 8 мм [155]. Последний наносит ощутимый вред корневищам растения при интродукции. По-видимому, он попадает с посадочным материалом, так как в Томске этот долгоносик не встречается. При этом степень заражения зависит от типа почвы, на которой произрастает растение; оптимальной в этом отношении является светло-серая почва, на которой за весь период исследования обнаружены только 2 пораженных корневища [444]. Надземной части родиолы розовой, особенно в период отрастания, наносит вред очитковый долгоносик (Apion sedi Germ.). Подмечено, что молодые растения повреждаются слабее, чем старые, и поражение наблюдается лишь при выращивании на лугово-черноземной почве.

Культура растительных клеток. Одним из нетрадиционных методов охраны растительных ресурсов и получения биологически активных веществ является культура растительных клеток. Способность культуры изолированных тканей растений образовывать клеточную биомассу, содержащую биологически активные вещества, создает основу одному из современных направлений клеточной биотехнологии.

С целью расширения сырьевых ресурсов проведена работа по введению родиолы розовой в культуру ткани [8]. Последнюю получали из стеблей, выращенных в стерильных условиях с циклом роста 25–28 дней на классической среде Мурасиге и Скуга [9]. В результате изучения влияния различных соотношений кинитина и нафтилуксусной кислоты (НУК) на рост каллусных тканей установлено, что в отсутствие любого из гормонов рост ткани родиолы розовой полностью подавляется. Продуктивность сухой биомассы дискретно возрастает при увеличении НУК от 0 до 20 мг на 1 л среды [342].

При интродукции двух близких видов родиол розовой и иремельской [147, 149] установлено, что наиболее эффективным способом клонального микроразмножения является активация пазушных меристем ростовых побегов. Оптимальной для мультипликации ростовых побегов является питательная среда Мурасиге и Скуга, дополненная 6-бензиламинопурином (БАП) и индолуксусной кислотой в концентрациях соответственно 0,2 и 0,1 мг/л для родиолы розовой и 0,1 и 0,05 мг/л для родиолы иремельской. Разработанный авторами лабораторный способ клонального размножения двух видов родиол может быть использован для ускоренного получения посадочного материала с перспективой его интродукции и реинтродукции.

При интродукции родиол розовой и линейнолистной в культуру ткани [105] подобран оптимальный рецепт обработки эксплантов (отрезки стеблей, листьев), состав питательной среды и соотношение гормонов. При этом выявлена высокая каллусообразующая активность, зависящая от видовой принадлежности эксплантов и соотношения БАП и НУК. Получены ризогенные каллусы у обоих видов родиол, накапливающие значительные количества полифенолов. Разработан комплексный подход к решению проблемы ускоренного размножения родиолы розовой, заключающийся в сочетании традиционного метода и культуры in vitro.

Используя методы тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии, Т.И. Полетаева и соавт. [369] об-

наружили существенные различия в составе и количественном содержании фенольных соединений в препаратах биомассы клеток и нативного корневища, свидетельствующие о глубоких изменениях в метаболизме. В дальнейшем методом ВЭЖХ в составе экстракта биомассы на 70% этиловом спирте было обнаружено 16 соединений, поглощающих в УФ-области спектра. После экстракции методом препаративной хроматографии на тонком слое оксида алюминия в системе бутанол–этанол–вода 5:1:2 перекристаллизацией из ацетона получен салидрозид. Содержание *n*-тирозола и его глюкозида в биомассе клеток составляет 0,04 и 0,15% соответственно. Согласно хроматографическим характеристикам основных пиков доминирующие компоненты этанольных и водно-спиртовых экстрактов культуры клеток являются более полярными соединениями, чем *n*-тирозол и салидрозид [212, 370].

При изучении фенольных соединений жидкого экстракта корневищ родиолы розовой методом ВЭЖХ наилучшее разделение осуществлено на колонке с обращенной фазой Particil ОДС-3, с использованием ПФ 3% этанол/0,02 М раствор $NH_4H_2PO_4$ при скорости потока 1,5 мл/мин в режиме изократного элюирования. На хроматограммах обнаружены четыре основных пика, три из них соответствовали *n*-тирозолу, салидрозиду (с содержанием 0,25 и 0,98% соответственно) и галловой кислоте [212]. Галловая кислота, пик которой наиболее значителен в жидком экстракте родиолы, присутствует и в культуре клеток, однако в количестве около 4% от суммы всех компонентов, поглощающих при 222–278 нм.

В дальнейшем в ходе исследования химического состава биомассы каллусной культуры родиолы розовой был выделен ряд веществ, имеющих скелет фенилпропана и относящихся к производным *n*-гидроксикоричного спирта (*n*-кумаровый спирт, *n*-метоксикоричный спирт, триандрин, вималин); *n*-кумаровой кислоты (сама *n*-кумаровая кислота и ее 1- и 4'-O-β-D-глюкопиранозиды), кофейной кислоты (указанная кислота и ее 3' -O-β-D-глюкопиранозид), а также к лигнанам ((–)-ларицирезинол и его 4'-O-β-D- глюкопиранозид). Из сопутствующих веществ идентифицированы β-ситостерин и его гликозид даукостерин [246]. При этом было установлено, что в суспензионной культуре родиолы розовой основными компонентами являются триандрин (гликозид *n*-кумарового спирта) и глюкозид ларицирезинола.

Следовательно, состав фенилпропаноидов биомассы родиолы розовой существенным образом отличается от соединений корневищ интактного растения, представленных в основном гликозидами коричного спирта. Примечательно, что на хроматограммах ВЭЖХ биотехнологических экстрактов, в отличие от корневищ родиолы розовой, практически отсутствуют пики, соответствующие салидрозиду, *n*-тирозолу, розину и розавину [235,246]. Указанные данные об отсутствии в биомассе *n*-тирозола и салидрозида, характерных для корневищ родиолы розовой, отличаются от описанных ранее другими исследователями [370]. Представляет интерес, что к основным компонентам биомассы родиолы розовой относятся стерины, в частности β-ситостерин, хотя содержание этого соединения в корневищах невысокое. Аналогичная закономерность отмечена и у женьшеня [235].

Условия культивирования оказывают заметное влияние на накопление биологически активных веществ, что создает возможность управления биосинтезом фенольных соединений в растительных клетках родиолы розовой, выращенной in vitro [246].

Для оценки качества биомассы культуры ткани и клеток родиолы предложен спектрофотометрический метод определения фенилпропаноидов с использованием в качестве стандартного образца триандрина или сирингина [234]. Выбор триандрина в качестве стандартного образца обусловлен тем, что параметры его УФ-спектра (максимум поглощения при длине волны 264 нм и коэффициент удельного поглощения около 690) и характер кривой близки к таковым водно-спиртового экстракта биомассы родиолы, где имеется отчетливый максимум поглощения при λ 260–270 нм. В качестве источника получения ГСО триандрина рекомендована кора ивы корзиночной (Salix viminalis L.) [625].

Кроме того, триандрин по своим спектральным свойствам близок к сирингину, имеющему максимум поглощения при длине волны 266 нм и коэффициент удельного поглощения 460. Принимая во внимание указанное сходство и доступность ГСО сирингина, который применяется для стандартизации сырья и препаратов элеутерококка колючего, становится очевидной целесообразность использования этого соединения, наряду с триандрином, при анализе биомассы родиолы розовой [125, 235].

Изучена возможность использования ВЭЖХ для качественного и количественного анализа биомассы родиолы розовой [246], однако

для целей стандартизации биомассы этого растения и лекарственных средств на ее основе более оправданным является использование простого спектрофотометрического метода.

Исследование фармакологической активности настойки из культуры ткани родиолы розовой выявило психостимулирующее действие препаратов, аналогичное таковому из дикорастущего растения. При сравнительной оценке острой токсичности настоек из культуры ткани и корневища родиолы обнаружена более низкая токсичность у первого препарата [263, 267].

При экспериментальном изучении экстрактов из биомассы культуры ткани родиолы розовой и женьшеня показано, что оба препарата не вызывают патологических изменений в органах подопытных животных и способствуют физиологической стимуляции клеток эпидермиса, увеличению числа видимых капилляров и фибробластов в сосочковом слое кожи. Полученные данные позволили рекомендовать экстракты культуры ткани родиолы розовой и женьшеня в качестве биологически активных добавок в косметические средства, предназначенные для профилактики косметических недостатков кожи, сопровождающихся изменениями окислительных процессов, а также белкового, жирового и гормонального обмена [119].

Биомассу родиолы розовой производят Волгоградский и Новоград-Волынский биохимические заводы. Экстракт биомассы родиолы розовой на 20% этаноле используется в качестве биологически активной добавки в косметике (см. подразд. 1.3). Однако оптимизация технологических процессов получения высокоэффективных препаратов из биомассы родиолы розовой с применением качественного и количественного анализа свидетельствует о целесообразности применения в качестве экстрагента биомассы 60–80% этанола [235].

Китайскими учеными [637] изучена кинетика роста каллусов суспензионной культуры Rh. sachalinensis и синтеза салидрозида. Максимум биомассы составлял 14,02 г/л с содержанием 0,566% салидрозида. Синтез салидрозида обусловлен ростом клеток родиолы и, очевидно, связан с активацией тирозол-глюкозилтрансферазы, осуществляющей биотрансформацию *n*-тирозола в салидрозид [639]. При добавлении на 8-е сут 1 мМ/л тирозола в культуру клеток родиолы сахалинской и последующем инкубировании в течение 24 ч почти 95% добавленного тирозола трансформировалось в салидрозид [641]. Оптимальная концентрация экзогенного тирозола для реакции гликози-

лирования составляла 3 мМ/л. Избыток тирозола токсичен для роста клеток и ингибирует реакцию биотрансформации. Путем повторного добавления 3 мМ/л тирозола с интервалом 24 ч более 3 сут был получен салидрозид с очень высоким выходом – 516 μМ/г (или 15,4% на сухую массу).

Для усовершенствования продуцирования салидрозида в суспензионной культуре клеток родиолы сахалинской использовали стратегии "извлечение" и "предшественник питания" [638]. Из 7 исследованных элиситоров наиболее эффективными оказались выделенные из Aspergillus niger, они пятикратно увеличивали содержание салидрозида при добавлении 40 мг углевода в питательную среду в день инокуляции. При добавлении трех возможных предшественников синтеза салидрозида (фенилаланина, тирозола и тирозина) высокое содержание салидрозида (1,44%) было достигнуто с внесением в питательную среду 0,5 мМ тирозола. Комбинация двух стратегий приводила к повышению содержания салидрозида (1,734%), что соответствует его выходу в 200 мг/л.

Из стеблевых эксплантов родиолы сахалинской [640, 642] получена культура плотно агрегированного каллуса (ПАК), состоящая из сферических с гладкой поверхностью комочков 2–7 мм в диаметре. Диффузия кислорода в ПАК чрезвычайно мала и возрастает с увеличением диаметра частиц. Гистохимический анализ показал, что ПАК структурно организованы для облегчения транспорта питательных веществ. Кинетику роста ПАК и синтез салидрозида измеряли в перемешиваемых флаконах. Выход салидрозида из ПАК после 24 сут культивирования составил 0,68% в расчете на сухую массу, что приблизительно в 6 раз больше, чем у клеточной дисперсии, однако скорость роста ПАК была сравнима с таковой у последней. Суспензионная культура ПАК была также успешно получена в аэрированном биореакторе емкостью 5 л, при этом выход салидрозида был сходен с таковым в культуре в перемешиваемых флаконах, хотя биомасса была сравнительно мала.

2.2. Агроприемы возделывания

На основе исследований, проведенных в Горно-Алтайске и Томске, разработаны агроприемы выращивания родиолы розовой [162,164,445] в равнинных условиях Западной Сибири. Наиболее благоприятны для родиолы розовой светло-серые лесные почвы, но она

произрастает и на лугово-черноземных. Родиола предпочитает пониженные, но не затопляемые участки. Учитывая медленное развитие всходов, ее следует высевать после таких культур, которые оставляют поле чистым от сорняков. Осенью производят вспашку на глубину 25–27 см, весной почву боронуют. Под основную вспашку вносят по 60 кг/га азотных, фосфорных и калийных удобрений по действующему веществу.

Размножение производят семенным и вегетативным путем. Семена родиолы розовой имеют низкую всхожесть и растянутый период прорастания. Чтобы повысить всхожесть и сократить период прорастания, перед посевом семена примораживают под снегом либо в холодильнике при температуре 0… +5 °С в течение 1–2 месяцев.

Е.Ф. Ким [168] рекомендует проводить стратификацию семян (21 день) с последующим их замачиванием в растворах пероксида водорода или марганцевокислого калия (24 ч, 0,1% растворы H_2O_2 или $KMnO_4$). Перед посевом нельзя допускать подсушивания семян.

В середине апреля производят посев в ящики. Для посева семян используют смесь из дерновой земли, перегноя и песка в соотношении 2:2:1. Предварительно землю нужно просеять и обработать слабо-розовым раствором $KMnO_4$. На один ящик (30х50 см^2) высевают до 0,5 г семян и заделывают их на глубину 1–2 см. Для прорастания необходима температура от 15 до 25 °С. При наступлении теплых дней ящики с сеянцами переносят в теплые или полутеплые парники, которые систематически проветривают. Когда минует вероятность заморозков, рассаду высаживают в грунт в пасмурную погоду, ранним утром или вечером, сначала в питомник для подращивания. Под питомник отводят участки на серых лесных почвах, чистых от сорняков. На следующий год во второй декаде мая растения высаживают на постоянное место в ряды (расстояние между рядами – 80 см, между растениями в рядах – 25 см).

Хорошие результаты дает посев семян в открытый грунт поздней осенью (конец сентября – начало октября) при наступлении постоянного похолодания. При этом стратификация семян проходит в естественных условиях и не требуется их предпосевной обработки. За месяц до посева участок необходимо перепахать, за 10–12 дней – прокультивировать. Перед посевом следует освободиться от остатков сорняков, путем разделки добиться мелкокомковатой структуры и поверхность делянки выровнять. Применяют разбросной способ посева

при норме высева 3–3,5 г на 1 м². Семена высевают на грядки, заделывают хорошо выветренным торфом или песком. Растения остаются на грядках один год, а на второй их высаживают на постоянное место во второй – третьей декаде мая.

Положительно зарекомендовал себя посев рядами. Расстояние между рядами должно составлять 30–35 см, что удобно для прополки сеянцев и обработки междурядий. В связи с тем, что семена родиолы розовой отличаются значительной пустозерностью, их следует высевать довольно густо. Для равномерного посева семена смешивают с песком 1 : 3 и высевают поверхностно, т. е. без заделки. Для обеспечения хорошего контакта семян с почвой посевы необходимо прикатать, а во избежание появления почвенной корки – замульчировать перегноем или опилками.

При подзимнем посеве родиолы розовой всходы появляются вслед за таянием снега. Для семян этого вида характерно надземное прорастание, в процессе которого семядоли выносятся проростком на поверхность почвы, сбрасывают остатки семенной кожуры и функционируют как первые листья. Фаза семядольных листьев длится 30–40 дней. В этот период слабые и нежные проростки требуют особого внимания. Это связано с тем, что в конце мая – начале июня, когда температура повышается до 30–35 °С, а относительная влажность воздуха падает до 20% и ниже, сеянцы подвергаются ожогам, а в засушливые годы появившиеся весной дружные всходы впоследствии полностью выгорают. Для сохранения всходов и устранения тепловых повреждений сеянцы необходимо притенять и поливать. Полив должен быть регулярным и обильным, выполняться через сито, чтобы не смыть молодые проростки.

Уход за сеянцами заключается в систематической прополке и рыхлении междурядий. Однолетние сеянцы очень нежные и слабые, поэтому необходимо удалять все сорняки по мере их появления. Пока всходы еще не окрепли, рыхление междурядий должно проводиться на глубину 2–3 см, затем глубина рыхления доводится до 5–7 см.

Пересадку сеянцев на постоянное место следует проводить осенью (в октябре). К этому времени корневища достигают массы 1–2 г и на их поверхности насчитывается по 5–7 сформированных почек возобновления. Лучшим способом посадки является широкорядный; расстояние в ряду между гнездами составляет 35 см, между рядами – 70 см. Такое расположение растений дает возможность меха-

низировать уход за ними. При посадке и заделке корневищ необходимо следить за тем, чтобы почки возобновления были на расстоянии не более 1 см от поверхности почвы, так как более глубокая заделка корневищ задерживает отрастание растений следующей весной. После посадки гнезда мульчируют опилками или перегноем.

Родиола розовая хорошо размножается отрезками корневищ. Для размножения используют растения, начиная с трехлетнего возраста, которые высаживают осенью (сентябрь). Для получения посадочного материала маточные корневища разрезают на отдельные части, стараясь взять более молодые (ближе к верхушке). Исходные показатели посадочного материала: длина 5–6 см, количество почек возобновления 2–3, масса отрезков корневищ 5–7 г. До посадки отрезки корневищ сохраняют в подвале во влажном песке или опилках. С целью предупреждения заболевания родиолы розовой отрезки корневищ перед посадкой необходимо погрузить на 10–15 мин в 1% раствор бордосской жидкости.

Корневища высаживают во влажную почву с площадью питания 35×70 см. При посадке тщательно следят за тем, чтобы почки возобновления не были заглублены (1,0–1,5 см от поверхности почвы). По окончании посадки делянки необходимо замульчировать перегноем или опилками, которые предупреждают развитие сорняков, образование корки, а также способствуют сохранению влаги в почве. Высаженные осенью корневища хорошо перезимовывают (приживаемость 97–98%) и на следующий год ранней весной дружно трогаются в рост.

Весеннюю посадку корневищ необходимо проводить ранней весной, когда в почве еще имеется большой запас влаги. Лучшим сроком весенней высадки в условиях Горно-Алтайска является вторая половина апреля. Посадочный материал для этого следует заготавливать с осени и хранить в подвале во влажной смеси опилки+песок при температуре 0–5 °С. (Можно заготовить и сохранить маточные корневища, а весной из них получить посадочный материал.) Высаживать корневища следует во влажную почву. Глубина заделки 1,0–1,5 см. После посадки бороздки необходимо обильно полить и замульчировать. Для лучшего сохранения влаги в почве поверхность ее можно укрыть опилками или перегноем на весь период вегетации. Однако следует отметить, что при весенней посадке отрастание корневищ затягивается, растения отстают в росте, фенологические фазы сдвигаются на более поздние сроки.

Уход за вегетативно размноженными растениями родиолы розовой заключается в прополке сорняков по мере их появления, рыхлении, притенении и поливе. Для притенения используют специальные щиты, которые устанавливают на делянках горизонтально или под углом 45°. Щиты необходимо держать на делянках в течение всего лета, убирать лишь на время полива. В конце июля – августе, когда растения окрепнут, щиты можно постепенно снимать: сначала на время ненастной погоды, затем вечером и утром и, наконец, убрать с делянок совсем. К концу августа – началу сентября растения в притенении уже не нуждаются. Притенение защищает растение от ожогов, предотвращая чрезмерный нагрев почвы и способствуя более экономному расходованию почвенной влаги, повышает содержание основного биологически активного вещества – салидрозида как в корневищах, так и в зеленой массе.

Очень часто в условиях культуры родиолы розовой происходит выпирание корневищ над поверхностью почвы. В результате подсушивания корневой системы и нарушения ее контакта с почвой наблюдаются отклонения таких растений от нормального роста и развития и впоследствии их гибель. Во избежание этого явления необходимо периодически (1–2 раза за вегетационный период) производить подсыпку почвы вокруг куста или окучивание. В природе растения не страдают от этого явления, так как корневища их периодически подвергаются естественному заиливанию.

Посев семенами и посадка корневищами имеют свои преимущества и недостатки. При семенном размножении получают растения более пластичные, сравнительно лучше приспосабливающиеся к новым условиям среды, что имеет большое значение при интродукции родиолы розовой в условиях равнины. Отрицательной же стороной семенного размножения является довольно низкая семенная продуктивность двух–трехгодичных сеянцев-интродуцентов.

При вегетационном размножении (посадке отрезками корневищ) уже к концу второго – третьего года культуры средняя масса корневищ почти в два – три раза превышает таковую многолетних растений в природе, повышается семенная продуктивность, однако при вегетативном размножении получаются растения с более консервативной наследственностью.

При заготовке посадочного материала для вегетативного размножения не следует выкапывать все растение, а срезать ножами или об-

ламывать ответвления корневищ, которые не уходят глубоко в почву и часто находятся в подстилке. Оставшаяся часть при отделении от нее некоторых количеств ответвлений продолжает расти, ветвиться и через несколько лет корневища вновь пригодны для заготовки.

В качестве посадочного материала рекомендуют использовать также почки возобновления с небольшим участком корневища 1,0–1,5 см (регенерировать могут как верхушечные, так и пазушные почки), что способствует лучшему сохранению биологически активных веществ и естественному возобновлению особей.

Заготовку посадочного материала в природе следует проводить ранней весной или осенью (август), при этом необходимо учитывать, что мужские особи обладают большей жизнеспособностью, чем женские. Последние же должны использоваться для заготовки семян. При ранневесенней заготовке на женских побегах, отличающихся от мужских по сохранившимся плодам, в листовках остается иногда значительное количество семян, имеющих хорошую всхожесть. Эти семена с целью последующего возобновления родиолы розовой в естественных условиях следует посеять в лунку и слегка присыпать землей или собрать и использовать для размножения в культуре. Плоды растения при созревании быстро расщелкиваются. При осенней заготовке семян (август) следует срезать плодоносные побеги в стадии побурения до раскрывания листовок, для созревания поместить их в мешочек из плотной ткани, а для последующей очистки использовать набор сит [164].

При заготовке рекомендуется собирать не более 70% корневищ генеративных особей и оставлять нетронутыми мелкие молодые растения и семенные куртины. Восстановление зарослей возможно только через 10–15 лет.

Широкая популярность растения привела к тому, что родиолу розовую начали культивировать в различных регионах СНГ. Ее успешно выращивают в своих садах некоторые садоводы-любители Подмосковья, Белоруссии, Украины, используя разнообразные приемы размножения растения. При семенном способе размножения садоводы советуют проводить высевание в январе в ящик с почвой, присыпав тонким слоем песка. Ящик ставится под снег, а в апреле заносится на веранду. При высыхании верхнего слоя почвы ее осторожно поливают, и к середине мая появляются всходы, а в июле сеянцы пересаживают на открытую грядку на расстоянии 30 см в рядках и между

ними. Во время роста и развития родиолу розовую своевременно поливают, удаляют сорняки и проводят рыхление по мере образования почвенной корки. При хорошем уходе в первый год жизни растения достигают 20 см высоты и образуют небольшое корневище. Летом появляются золотистые соцветия, а поздней осенью собирают небольшое количество семян. Отмершие побеги удаляют весной следующего года; в этом случае зимой лучше задерживается снег, помогая благоприятно перезимовать молодым корневищам [135].

Родиола розовая хорошо размножается отрезками корневищ. По рекомендации садоводов-любителей при осенней копке корневищ почки осторожно отделяют ножом, захватывая часть мякоти корня. Свежие срезы натирают углем и высаживают в землю. Проводится полив и мульчирование посадки перегноем или торфом. Весной, после таяния снега, почки трогаются в рост. Растения получаются здоровыми и сильными, а уход за ними, как указано выше, – прополка, рыхление, полив.

В последнее время участились случаи выращивания садоводами-любителями вместо родиолы розовой похожих на нее очитков – растений другого рода [136]. При этом чаще всего родиолу путают с очитком гибридным и очитком живучим, не разрешенными к применению в медицинской практике. У растений разные подземные части. Родиола розовая отличается от очитков мощным толстым, ветвящимся, мясистым корневищем, имеющим большое число придаточных почек возобновления. Но главное отличие заключается в пробковом слое лимонно-желтого цвета, который легко обнаруживается при соскабливании наружного слоя коры подземной части растения. Кроме того, у родиолы розовой, в отличие от очитков, более развиты надземные побеги.

Глава III

СТИМУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ РОДИОЛЫ

В народной медицине Алтая подземная часть родиолы розовой издавна применяется как средство, устраняющее усталость и повышающее работоспособность [4]. Ещё и сейчас алтайские чабаны и охотники во время трудных переходов пьют особый чай, используя в качестве заварки золотой корень. Знаток народной медицины Сибири Л.А. Уткин [499] сообщает, что золотой корень алтайцы используют при переутомлении, для лечения малокровия, импотенции, заболеваний желудка, нервной системы и, главным образом, "чтобы вообще быть здоровым". С этим растением связаны многочисленные легенды. Старинное алтайское поверие гласит: тот, кто отыщет золотой корень, будет до конца дней своих удачлив и здоров, проживет два века. До недавнего прошлого золотой корень вместе с рогом марала вручали молодому супругу как свадебный подарок, "дабы умножить род свой".

На протяжении многих веков родиола использовалась в традиционной китайской медицине в качестве тонизирующего и кровоостанавливающего средства [588]. Китайские императоры снаряжали специальные экспедиции на поиски золотого корня. Его тайком переправляли через границу контрабандисты как величайшую ценность.

Широкое применение находит золотой корень в тибетской и монгольской народной медицине. Подземные части растения используют для лечения сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболева-

---

[4] Готовят настой (10 г сухого корневища на 500 мл воды), который принимают внутрь по столовой ложке 2–3 раза в день, или водочную настойку (50 г сухого корневища настаивают на 500 мл 40% спирта 10–15 дней), назначаемую в течение 10–20 дней за полчаса до еды по 20–25 капель 2–3 раза в день.

По свидетельству Г.М. Свиридонова [446], золотой корень используют также в виде чая. Напиток имеет отличные вкусовые качества, аромат его напоминает запах розы. Вкус слегка вяжущий. Такой чай обладает сильным тонизирующим действием и применяется во время тяжелой физической и умственной работы. Для приготовления напитка берут одну чайную ложку измельченного корня на литр воды, кипятят 7–10 мин, настаивают 40 мин и пьют по 2–3 стакана в день, добавляя по вкусу сахар или мед.

ний, при переломах костей для ускоренного их срастания и образования костной мозоли, как жаропонижающее средство, для лечения туберкулеза легких, кожных заболеваний, опухолей и ран. В последнем случае из корневищ и корней родиолы готовят водный настой, который в виде примочек накладывают на открытые раны [513].

Известно [604], что народы многих стран употребляли листья родиолы розовой в пищу. Нежные молодые побеги и листья, срезанные до цветения, использовали в Европе в качестве салата. Эскимосы Аляски и Чукотки употребляют в пищу корни и побеги молодого растения, собранные до цветения. Корневище растения высоко оценили уже древние греки, и до VIII века оно использовалось в качестве дубителя и красителя на территории от Швеции до юга Средиземного моря.

Учитывая имеющиеся в народной медицине сведения об эффективности корней и корневищ родиолы при переутомлении и упадке сил, Г.В. Крылов в 1961 году обратил внимание фармакологов Томского медицинского института на это растение. Имея многолетний опыт изучения психостимуляторов, особенно природного происхождения, проф. А.С. Саратиков с сотрудниками провели экспериментальную проверку стимулирующих свойств родиолы в сравнении с некоторыми ранее изученными на кафедре фармакологии Томского медицинского института представителями стимуляторов центральной нервной системы группы женьшеня – препаратами самого женьшеня, а также левзеи и элеутерококка.

Следует уточнить, что к стимуляторам ЦНС относятся вещества синтетического (группа фенамина–пиридрола [5]) и природного (группа женьшеня) происхождения. Они повышают умственную и физическую работоспособность, увеличивают выносливость, устраняют чувство усталости и сонливости, увеличивают объем внимания, способность к запоминанию и скорость усвоения информации. В психологическом отношении стимуляторы ЦНС вызывают ощущение бодрости, улучшение настроения, повышают уровень мотивации. Их терапевтический эффект проявляется преимущественно на фоне утомления. Они могут устранять утомление или, по крайней мере, отсрочить его развитие.

---

[5] Пиридрол – гидрохлорид α-(2-пиперидил)-бензгидрола – по действию на ЦНС сходен с фенамином. Препарат стимулирует высшую нервную деятельность, повышает двигательную активность, ослабляет снотворное действие барбитуратов. В отличие от фенамина, пиридрол не оказывает влияния на периферические адренореактивные структуры.

Интерес к стимуляторам ЦНС (психостимуляторам) значительно возрос в последние годы. В условиях стремительного развития техники, высокой автоматизации производственных процессов, овладения космическим пространством резко повышаются требования к таким психофизическим качествам человека, как воля, выносливость, внимание, мобилизация резервных ресурсов организма, способность к переключениям и ответным реакциям на все увеличивающийся поток информации из внешней среды.

Применение стимуляторов ЦНС, обычно ограниченное медицинскими показаниями, становится оправданным у практически здоровых людей для повышения работоспособности и выносливости организма при выполнении длительной напряженной работы в трудных метеорологических условиях, тяжелых экспедиционных переходах, интенсивных тренировочных нагрузках в некоторых видах спорта и при ряде других экстремальных условий.

Разумеется, лучшим способом преодоления утомления является правильно организованный отдых, полноценный освежающий сон, соблюдение гигиенических условий труда и быта. Важную роль в борьбе с утомлением играет тренированность организма, при которой достигается оптимальная согласованность в деятельности всех систем и органов, расширяется предел интенсивности и длительности совершаемой работы. Однако в некоторых критических ситуациях не представляется возможным воспользоваться естественным восстановлением работоспособности и приходится прибегать к назначению ряда биологически активных веществ, в том числе и стимуляторов ЦНС.

К отрицательным эффектам стимуляторов группы фенамина пиридрола относятся: наступающая после прекращения их действия астения, эйфоризирующее действие и относительно быстро возникающая наркоманическая зависимость. При систематическом применении они, как правило, вызывают ряд опасных для организма побочных симптомов: бессонницу, сердцебиение, повышение артериального давления, депрессию, потерю аппетита и т.д. При больших физических нагрузках эти соединения, очевидно, подавляют способность к защитному торможению нервных клеток, в результате чего угрожающее истощение центральной нервной системы наступает без обычных предвестников в виде чувства усталости. Препараты этого типа вызывают насильственную мобилизацию физиологических ресурсов

организма, это "аварийный" метод борьбы с утомлением, который допустимо использовать лишь при экстренных угрожающих обстоятельствах. Группу фенамина пиридрола относят к стимуляторам ЦНС "мобилизующего" типа действия, так как повышение физической выносливости при их приеме достигается ценой резко возрастающего катаболизма, не адекватного объему и темпу выполняемой работы [30].

Преимуществами стимуляторов группы женьшеня, или стимуляторов-адаптогенов (препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы, аралии, лимонника, левзеи, заманихи, ореха кола), являются их низкая токсичность, отсутствие фазы отрицательного последействия и привыкания даже при длительном использовании, широкая область применения. По фармакологическим эффектам они близки к актопротекторам [6], психоэнергизаторам [7] [30, 452, 453], ноотропам. Эти препараты не устраняют сигнальной роли утомления, но отдаляют наступление его за счет расширения биохимических и функциональных резервов организма (см. гл. IV и V).

Уже первое экспериментальное исследование родиолы розовой, проведенное на кафедре фармакологии Томского медицинского института в 1961–1962 годах [304], показало, что 20% настойка родиолы на 30% этиловом спирте обладает стимулирующим действием – удлиняет время повторного плавания и время повторного удерживания белых мышей на вертикальных шестах. Кроме того, препарат оказывал антигипнотический эффект, укорачивая длительность барбитал-натриевого сна мышей. Эти данные послужили основанием для проведения фармакологического изучения золотого корня [137], в результате которого нами был рекомендован в качестве рационального галенового препарата, обладающего стимулирующим действием, экстракт родиолы на 40% этиловом спирте (см. гл. I).

Препараты родиолы малотоксичны. $ЛД_{50}$ для мышей при подкожном введении официнального экстракта составляет 28,6 (25,1÷32,6) мл/кг.

---

[6] Актопротекторы – средства, стимулирующие работоспособность, главным образом производные гуанилтиомочевины и бензимидазола. Кроме того, они повышают резистентность животных к острому кислородному голоданию и перегреванию, улучшают сопряженность окисления и фосфорилирования, улучшают долговременную память, ускоряют процессы реабилитации при травматическом шоке.

[7] Психоэнергизаторы, или стимуляторы "экономизирующего" типа, – метаболиты нервной и мышечной ткани, улучшающие умственную и физическую работоспособность. Используются для лечения хронического утомления, преимущественно в гериатрической практике; для реабилитации больных, перенесших тяжелые заболевания; для лечения умственно отсталых детей.

Основное действующее вещество родиолы гликозид салидрозид не вызывает токсических явлений даже в дозе 1000 мг/кг (что соответствует 50 мл/кг экстракта). Введение экстракта родиолы (1 мл/кг) или салидрозида (20 мг/кг) кроликам в желудок в течение 14 дней не сопровождалось изменениями в поведении животных, их массе и общем состоянии; не выявлено при этом каких-либо существенных изменений СОЭ, содержания гемоглобина, эритроцитов, форменных элементов белой крови. Салидрозид (10–40 мг/кг) при подкожном и внутривенном введении существенно не изменял системного артериального давления.

В связи с разработкой промышленного синтеза *n*-тирозола и перспективой его использования в медицине в Томском НИИ фармакологии СО РАМН в 1987–1989 годах проведены детальные токсикологические исследования препарата, полученного в Институте химии Башкирского филиала Уральского отделения РАН. *n*-Тирозол малотоксичен. $ЛД_{50}$ для беспородных мышей-самцов составляет при введении в желудок 2700 мг/кг, подкожно – 1700 мг/кг; для крыс – соответственно более 5000 и более 700 мг/кг [8].

В хроническом 3-месячном эксперименте на беспородных крысах-самцах *n*-тирозол (20, 100 и 200 мг/кг в желудок) и собаках (10 мг на животное с пищей) не оказывал токсического действия на общее состояние, динамику массы тела, гемограмму, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, функциональное состояние печени и почек животных. При последующем патологоанатомическом исследовании не выявлены патологические изменения со стороны внутренних органов.

n-Тирозол не обладает мутагенными свойствами. При однократном введении в желудок в дозе 2500 мг/кг он не индуцировал мутаций в половых и соматических клетках крыс, а при добавлении к корму не увеличивал частоты возникновения рецессивных летальных мутаций у дрозофил. Препарат не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия. Он не снижал индексов фертильности и беременности,

[8] По данным группы фармакологии Новосибирского института органической химии СО РАН (руководитель – доктор медицинских наук Т.Г. Толстикова), синтезированный в этом институте *n*-тирозол при введении в желудок белым беспородным мышам (1000 –5000 мг/кг) и крысам (2000–8000 мг/кг) вызывал угнетение ЦНС, нарушение координации движений, мышечную релаксацию, угнетение дыхания. Введение препарата в дозах больше 4500 мг/кг (мыши) и 7300 мг/кг (крысы) сопровождалось развитием судорог на фоне сильного общего угнетения. $ЛД_{50}$ для мышей составляет 1750 мг/кг, для крыс – 7079 мг/кг.

не влиял на пре- и постимплантационную смертность. Не выявлены аллергизирующие и иммунотоксические свойства *n*-тирозола.

Стимулирующее влияние препаратов родиолы на физическую и умственную работоспособность доказано экспериментами на животных и наблюдениями на людях.

3.1. Эксперименты на животных

Для исследования стимулирующего действия родиолы на животных были использованы экспериментальные методики, позволяющие судить о выполнении динамической и статической работы.

Метод повторного принудительного удерживания белых мышей на вертикальных шестах до наступления утомления [13] характеризует величину статико-динамической работы с преимущественным статическим компонентом. Мышей массой 18–22 г с грузом на хвосте, равном 10 г, загоняли на верхушки вертикальных стержней и принуждали удерживаться там до полного утомления (упав с шеста в марлевую корзинку, животные уже не в состоянии самостоятельно подняться на шест). Для испытания стимулирующей активности исследуемых препаратов на фоне значительного утомления процедуру повторяли дважды: до и через 30 мин после введения препарата. Предварительно в течение 10 дней мышей тренировали через день, что позволяло выработать относительно стабильный фон работоспособности. По окончании тренировочного цикла животных разделяли на группы по показателю физической выносливости.

Для регистрации динамической работы белых мышей – лазание по "бесконечному канату" – использовали модификацию прибора, предложенного И.И. Брехманом и соавт. [52]. Он состоит из пяти синхронно работающих вертикальных камер из плексигласа, в каждой из которых мышь бежит вверх по движущемуся шнуру. Поскольку дно камеры находится под током, животные "работают" до полного утомления (несмотря на воздействие тока, они не делают попыток взобраться на шнур).

Исследуемые препараты: освобожденный от спирта жидкий экстракт родиолы (2,5; 5 и 10 мл/кг), салидрозид (50, 100 и 150 мг/кг) и родозин (2,5; 5 и 10 мл/кг) – вводили мышам подкожно. В предварительных опытах были установлены наиболее эффективные дозы для мышей: экстракт родиолы и родозин – 5 мл/кг, салидрозид – 100 мг/кг.

Таблица 7

Стимулирующее действие препаратов родиолы при нагрузках [6]

Препарат	Доза на 1 кг массы	Кол-во опытов	Продолжительность повторной нагрузки в % к первой (M±m)	Увеличение работоспособности по сравнению с контролем, %
Статическая нагрузка				
Контроль	5 мл	21	35±4,8	
Экстракт родиолы	5 мл	25	95±10,2	173
p			0,000	
Родозин	5 мл	12	93±9,7	166
p			0,000	
Салидрозид	100 мг	21	80±10,8	128
p			0,000	
Динамическая нагрузка				
Контроль	5 мл	10	8±1,1	
Экстракт родиолы	5 мл	10	22±2,5	175
p			0,000	
Салидрозид	100 мг	10	22±2,6	175
p			0,000	

Примечание. В табл. 7–13 р – величина достоверности различия по отношению к контролю.

Как следует из табл. 7, препараты родиолы в указанных дозах обладают значительным стимулирующим действием, существенно увеличивая объем динамической и статической работы.

Исследование стимулирующей активности *n*-тирозола, являющегося агликоном салидрозида, сравнительно с экстрактом родиолы и салидрозидом [300] показало, что *n*-тирозол повышает выносливость животных к статической (табл. 8) и динамической (табл. 9) нагрузкам. Судя по величине $ЭД_{50}$ (доза, вызывающая реакцию, равную 50% от максимально возможной), он занимает по эффективности среднее место между экстрактом родиолы и салидрозидом. В условиях динамической нагрузки *n*-тирозол (10 мг/кг) увеличивал продолжительность плавания по сравнению с контролем при однократном введении на 19%, при курсовом (10 дней) – на 24% [330].

Сравнительная оценка активности препаратов родиолы и элеутерококка (табл. 10) свидетельствует о более высокой эффективности родиолы, экстракт которой удлинял продолжительность пребывания мышей на шесте по сравнению с контролем на 130%, экстракт элеутерококка – на 74% [138, 139]. Эти данные согласуются с результатами исследований И.И. Брехмана [49, 50] по изучению влияния

Таблица 8

Влияние препаратов родиолы на статическую работоспособность

Препарат	Кол-во опытов	Увеличение работоспособности (%) по сравнению с контролем, дозы в мг (мл)/кг					$ЭД_{50}$
		3,75 (0,625)	5,00 (0,83)	7,5 (1,25)	10,0	15,0	
Экстракт родиолы	61	128	155	175	–	–	0,81 (0,70÷0,98)* мл/кг
Салидрозид	60	–	–	121	137	159	12,74 (8,5÷19,5) мг/кг
n-Тирозол	72	133	–	172	–	188	8,75 (7,96÷9,11) мг/кг

* $ЭД_{50}$ экстракта в пересчете на содержание салидрозида (0,6%) равно 4,89 (4,2÷5,8) мг/кг.

Таблица 9

Влияние препаратов родиолы на динамическую работоспособность

Препарат	Кол-во опытов	Доза, мл/кг	Продолжительность повторного бега в % к первому (M±m)	Увеличение работоспособн ости, %
Вода	17		44±5,8	
Экстракт родиолы	34	1,25	72±10,8	61
p			0,02	
Салидрозид	30	30	76±5,3	70
p			0,01	
n-Тирозол	22	15	88±9,3	98
p			0,01	

экстракта элеутерококка на продолжительность повторного плавания мышей (увеличение на 52%). Наиболее сильное стимулирующее действие выявлено в опытах с введением 2,5 мг/кг пиридрола – увеличение работоспособности по сравнению с контролем на 174%.

В экспериментах с регистрацией спонтанной двигательной активности мышей выявлены стимулирующие свойства розавина в дозах 10 и 50 мг/кг [125].

С возрастом чувствительность организма к стимулирующему действию препаратов родиолы розовой, очевидно, снижается. Так, исследование поведенческих реакций белых крыс разного возраста (1–2 и 5–6 месяцев, старше 24 месяцев) в тесте "открытое поле" показало, что экстракт родиолы (5 мл/кг в желудок) при курсовом введении в течение 10 дней активизировал двигательную активность и ориентировочно-исследовательские реакции. Максимальный эффект

Таблица 10

Стимулирующее действие экстрактов родиолы и элеутерококка, пиридрола

Препарат	Доза на 1 кг массы	Кол-во опытов	Длительность повторного пребывания на шесте по отношению к первому, %	Увеличение работоспособности по сравнению с контролем, %
Контроль	5 мл	24	36±4,6	
Экстракт родиолы	5 мл	23	84±5,3	130
p			0,000	
Контроль	5 мл	20	46±4,6	
Экстракт элеутерококка	5 мл	20	80±7,3	74
p			0,000	
Контроль	5 мл	20	46±5,8	
Пиридрол	2,5 мг	20	126±12,2	74
p			0,003	
Пиридрол	1,25 мг	13	65±6,3	41
p			0,027	

отмечен у животных всех возрастных групп на 7-е сут. Он наиболее выражен среди крыс молодого возраста (1–2 месяца). У взрослых и особенно у старых животных увеличение поведенческой активности было существенно ниже. Значительных половых различий в поведенческих реакциях животных после введения препарата ни в одной возрастной группе не отмечено [56, 57]. Вместе с тем в экспериментах на крысах разного возраста показано, что экстракт родиолы и родозин улучшают показатели высшей нервной деятельности и двигательную активность только у половозрелых животных и не эффективны у неполовозрелых крысят (возраст 36–48 дней) [326].

Установленное нами стимулирующее действие препаратов родиолы подтверждено во Всероссийском научно-исследовательском институте физической культуры (ВНИИФК) [5, 335, 448, 449] при разработке новых комплексных препаратов (адаптон и фитотон), содержащих корень родиолы. Работоспособность мышей-самцов оценивали по продолжительности бега на тредбане со ступенчато возрастающей скоростью движения ленты, крыс-самцов – по тесту плавания с грузом (7,5–10% от массы тела), прикрепленным к хвосту животных. Экстракт родиолы вводили внутрь в форме суспензии на физиологическом растворе в течение 20 дней: мышам по 0,5 мл/кг, крысам по 1 мл/кг. В группе интактных мышей на 20-й день тренировок продолжительность работы повысилась до 156%. Под влиянием препарата время бега мышей возрастало к 10-му дню эксперимента на 23%, к

20-му дню – на 35% по сравнению с животными контрольной группы, получавшими растворитель. В тесте плавания белых крыс до "отказа" также установлено увеличение работоспособности животных: к 10-му дню эксперимента время плавания возросло на 38%, к концу эксперимента – на 45% по сравнению с контролем.

Аналогичные результаты стимулирующего действия экстракта родиолы на работоспособность получены в тесте принудительного плавания мышей с грузом на хвосте, равным 10% от массы тела, двукратно до полного утомления с перерывом в 1 ч в течение четырех дней подряд. Экстракт родиолы (0,5 мл/кг в желудок) при профилактическом введении в течение 5 дней до исследования и в дни тестирования (за 1 ч до плавания) увеличивал длительность обоих плаваний на 3-й и 4-й день эксперимента на 51– 175% [130].

3.2. Исследования на людях

Для оценки стимулирующего влияния родиолы на умственную деятельность человека использовали корректурный тест по таблице Анфимова, который дает возможность получить сравнительные результаты, характеризующие качество и количество проделанной работы. Наблюдения проведены на группах добровольцев студентов (мужчины и женщины) в возрасте 20–28 лет, находившихся в условиях одинакового режима. Испытуемые должны были дважды выполнить корректурный тест – до и через 1 ч после приема экстракта родиолы или салидрозида (в форме 0,5% водного раствора). В контроле давали соответствующее количество спирта 40% или воды, которые по внешнему виду и вкусу имитировали препарат (плацебо). О проведении контрольных исследований испытуемые не знали.

Разница в числе прокорректированных за 5 мин знаков до и через 1 ч после приема препарата служила количественной характеристикой работоспособности, изменение процента сделанных при этом ошибок характеризовало качество проделанной работы.

В контрольных наблюдениях через 1 ч после приема индифферентного раствора изменение количества прокорректированных знаков было незначительным, процент сделанных ошибок возрос, по-видимому, вследствие утомления, наступающего в процессе исследования, так как испытуемые после приема препарата продолжали трудовой процесс (самоподготовка в учебной комнате).

Препараты родиолы (экстракт и салидрозид) оказывали четкое стимулирующее влияние на умственную деятельность: уменьшался процент ошибок и возрастало количество прокорректированных знаков. Лучший эффект был получен от 5–10 капель экстракта и 2,5 мг салидрозида (табл. 11). Через 1 ч после приема этих препаратов количество прокорректированных знаков увеличилось на 5–7%, а количество ошибок снизилось на 3,2–4,6%. Уменьшение количества ошибок отмечено у 84–88% испытуемых, увеличение – у 12–13%, в контроле соответственно – у 42 и 54% .

С целью определения длительности стимулирующего действия экстракта родиолы испытуемым в специальной серии наблюдений предлагали выполнить корректурный тест через 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 ч после приема препарата (рис. 11).

В контроле через 1 ч после приема индифферентного раствора количество ошибок (на 1000 прокорректированных знаков) возросло на 13% по отношению к исходному фону. Через 2 и 3 ч процент ошибок оставался на уровне первого часа, затем количество ошибок увеличилось: к четвертому часу на 37%, к шестому – на 88% и к восьмому – на 180%. Через 24 ч процент ошибок соответствовал исходному фону.

Через 1 ч после приема экстракта родиолы количество ошибок уменьшилось на 56% по сравнению с контролем, и этот эффект сохранялся в течение 4 ч, затем процент ошибок возрос, но в меньшей степени, чем в контроле. Существенное увеличение количества прокорректированных знаков отмечено только через 1 ч после приема препарата.

Исследование действия *n*-тирозола (5 и 10 мг) в сравнении с экстрактом родиолы (5 капель) на умственную работоспособность человека [424] при курсовом введении (3 раза в день в течение недели) свидетельствует, что оба препарата не влияют на время выполнения корректурного задания, но улучшают качество работы, уменьшая количество ошибок по сравнению с контролем на 29–35% (табл. 12). Возросло до 39–58% количество воспроизведенных испытуемыми смысловых единиц текста по методу [308] (в контроле – 0,56%), что указывает на увеличение объема краткосрочной памяти.

Таким образом, препараты родиолы после однократного и курсового приема улучшают умственную работоспособность. Судя по результатам выполнения корректурного теста, корень родиолы, подоб-

Таблица 11

Влияние препаратов родиолы на умственную работоспособность человека при выполнении корректурного теста [6, 137]

Препарат	Доза	Кол-во наблюдений	Увеличение количества прокорректированных знаков, %	Изменение кол-ва ошибок, % *
Контроль	5 кап.	40	10±0,83	+(1,3±0,772)
Экстракт родиолы	5 кап.	40	17±1,5	–(3,1±0,635)
р			0,000	0,000
Контроль	10 кап.	31	8±1,3	+(0,7±0,499)
Экстракт родиолы	10 кап.	31	15±1,7	–(2,5±0,681)
р			0,001	0,000
Контроль	10 кап.	46	9±1,2	+(0,1±0,544)
Салидрозид	2,5 мг	46	14±0,4	–(3,5±0,771)
р			0,000	0,001

* Знак "– " означает уменьшение количества ошибок, "+" – увеличение.

Таблица 12

Влияние препаратов родиолы на умственную работоспособность человека при выполнении корректурного теста [424]

Препарат	Доза на 1 кг массы	Кол-во наблюдений	Количество ошибок после приема препаратов в % к исходному фону	Процент уменьшения ошибок по сравнению с контролем
Контроль (глюкоза)		33	100,0±6,8	
п-Тирозол	5 мг	18	67,0±8,9	33,0
п-Тирозол	10 мг	18	64,9±7,3	35,1
р			<0,05	
Экстракт родиолы	5 мл	13	62,6±8,7	37,4
р			<0,05	

но корню женьшеня [77] и листьям элеутерококка [50], влияет преимущественно на качество выполняемой умственной работы.

Сходные результаты получены при однократном назначении препарата родиолы розовой родаскона (см. гл. I) практически здоровым молодым людям, работающим в ночное время и выполняющим психологические тесты различной сложности. Препарат незначительно влиял на объем выполненной работы, но существенно повышал ее качество и снижал степень утомления. Кроме того, улучшалось общее самочувствие испытуемых, настроение, снижалась потребность в отдыхе [61, 572].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом испытании установлено положительное влияние родаскона на психофизио-

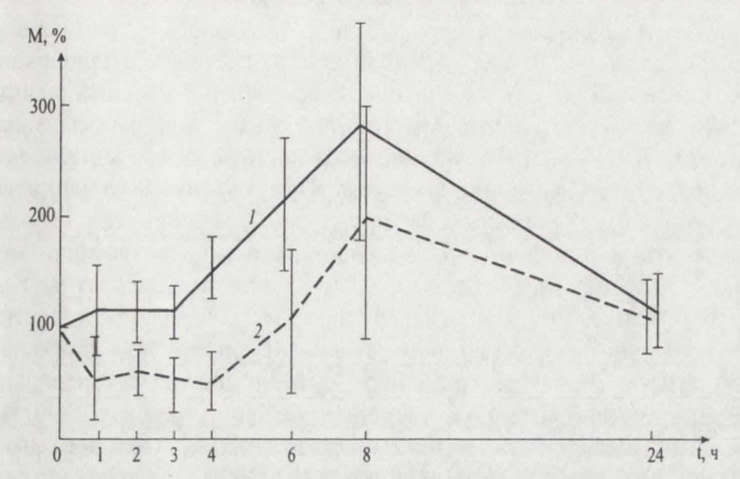


Рис. 11. Влияние 10 капель экстракта родиолы на количество ошибок, допущенных при выполнении корректурного теста (в % к исходному фону): *1* – контроль; *2* – экстракт родиолы

логическую и физическую адаптацию к учебной нагрузке в российском вузе иностранных студентов, у которых на младших курсах наблюдались различные проявления дезадаптации (невроз, снижение работоспособности) [459, 460]. Под влиянием препарата (660 мг в день в течение 20 дней) отмечены улучшение общего самочувствия, настроения и мотивации к работе, повышение показателей физической и оперантной деятельности, снижение психического утомления и уровня ситуационной тревожности. Студенты, принимавшие родаскон в процессе подготовки к экзаменам, показали лучшие результаты по сравнению с группой лиц, получавших плацебо.

Стимулирующее действие родиолы у людей четко проявляется и при выполнении физических нагрузок большой и максимальной интенсивности, имеющих различную физиологическую характеристику.

Динамическая работа максимальной интенсивности, совершаемая в течение десятков секунд, характеризуется предельной скоростью мышечных движений и потреблением кислорода на уровне 90–100% максимального потребления ($МПО_2$). Она очень утомительна и вызывает большое перенапряжение ЦНС, которое может индуцировать развитие запредельного торможения. Этот вид нагрузки выполняется фактически в анаэробных условиях. Для него характерен относительно большой кислородный долг, хотя кислородный запрос сравнитель-

но невелик. Расход аденозинтрифосфата – основного источника энергии для сокращения мышц – восполняется за счет переэстерификации с креатинфосфатом, однако запасы последнего в скелетных мышцах невелики и энергетическое обеспечение мышечной работы максимальной интенсивности осуществляется в основном за счет процессов гликолитического фосфорилирования. При максимально напряженном гликолизе у человека скорость анаэробного ресинтеза АТФ превосходит его образование в процессах окислительного фосфорилирования [603]. Но быстрое накопление внутриклеточного лактата ведет к аутоингибированию процесса. Физиологические сдвиги в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем при скоростной нагрузке из-за короткого времени работы не достигают предельных величин. Восстановительный период составляет в среднем 30–40 мин.

Динамическая работа большой интенсивности длительностью от 5 до 30 мин выполняется на уровне 50–80% $МПО_2$. Она характеризуется "мнимым устойчивым состоянием", так как количество потребляемого организмом кислорода не покрывает имеющейся в нем потребности. Наряду со значительной активизацией аэробных окислительных процессов наблюдается усиление гликолиза. В мышцах и крови накапливаются кислые метаболиты, что приводит к ацидозу и уменьшению резервной щелочности крови. Наблюдается максимальная интенсификация функций аппарата кровообращения и дыхания: резко возрастают масса циркулирующей крови, частота сердечных сокращений, минутный объем крови, легочная вентиляция. Однако кислородный запрос при работе большой интенсивности, в отличие от мышечной деятельности умеренной мощности, не покрывается потребляемым кислородом, в результате чего и развивается кислородная задолженность. Восстановительный период после окончания работы большой интенсивности продолжается в течение нескольких часов, затягивается иногда до суток и даже более [35, 66, 134, 224, 233].

С.Ф. Тузов [437, 484] исследовал влияние экстрактов родиолы, элеутерококка, женьшеня, левзеи, а также пиридрола на мышечную работоспособность спортсменов при выполнении физических нагрузок большой и максимальной интенсивности с помощью велотренажера, позволяющего получать точные сведения о мощности работы испытуемого и "пройденном" им расстоянии за любые промежутки времени и изменять, в зависимости от условий эксперимента, параметры нагрузки.

Под наблюдением находились 52 человека в возрасте от 18 до 24 лет. Исследуемые препараты назначали в следующих дозах: экстракты элеутерококка, женьшеня и левзеи – по 2 мл на прием, экстракт родиолы – 15 капель, 1% раствор пиридрола – 1 мл. Повторные наблюдения проводили с интервалом в 2–3 дня. В контрольные дни испытуемые получали индифферентный раствор, по внешнему виду и вкусу сходный с изучаемыми препаратами.

В первой серии наблюдений испытуемые через 30 мин после приема препарата в течение 30 с вращали педали велотренажера в максимально быстром темпе (нагрузка максимальной интенсивности). После 5-минутного отдыха им предлагалось выполнить повторную работу. При этом, исходя из функциональных возможностей спортсменов, увеличивали сопротивление вращению педалей велотренажера с таким расчетом, чтобы длительность повторной работы (с заданной скоростью вращения педалей) находилась в пределах 20–30 мин, т.е. нагрузка соответствовала работе большой интенсивности.

Во второй серии наблюдений испытуемые сразу после приема препарата выполняли стандартную дозированную работу в течение 25 мин для создания фона утомления. Затем через 5 мин отдыха выполнялась 30-секундная скоростная нагрузка. Весь последующий ход эксперимента для определения максимальной длительности работы заданной интенсивности воспроизводился по первому варианту. Таким образом, во второй серии наблюдений и скоростная работа, и работа на выносливость выполнялись на фоне утомления, возникающего после стандартной физической нагрузки.

Исследования начинали лишь после привыкания испытуемых к работе на велотренажере и получения относительно стабильных показателей мышечной деятельности.

Эффективность действия изучаемых препаратов зависит от характера выполняемой работы и исходного фона. При выполнении спринтерской нагрузки максимальной интенсивности без фона утомления (табл. 13) все препараты существенно не изменяли объема работы. Однако при выполнении той же нагрузки после дозированной работы, вызвавшей утомление, экстракты родиолы, элеутерококка и пиридрол повышали работоспособность испытуемых соответственно на 9, 6 и 6 % ($p<0,04$) по сравнению с контролем.

При выполнении нагрузки большой интенсивности стимулирующее действие всех исследуемых препаратов проявлялось как на фоне

Таблица 13

Влияние стимуляторов ЦНС на выполнение работы максимальной интенсивности, усл. ед.

Препараты	Без фона утомления				На фоне утомления			
	Кол-во наблюдений	M±m	%	p	Кол-во наблюдений	M±m	%	p
Контроль	30	34,8±0,60	100	–	32	29,9±0,50	100	–
Экстракты:								
родиолы	28	35,6±0,74	102	0,12	27	32,6±0,75	109	0,003
элеутерококка	28	35,8±0,76	103	0,15	29	31,8±0,78	106	0,04
левзеи	25	35,4±0,74	102	0,15	25	30,8±0,62	103	0,31
женьшеня	25	35,5±0,68	102	0,13	26	30,2±0,65	101	0,69
Пиридрол	25	36,3±0,78	104	0,13	25	31,7±0,68	106	0,031

Таблица 14

Влияние стимуляторов ЦНС на выполнение работы заданной интенсивности, мин

Препараты	Без фона утомления				На фоне утомления			
	Кол-во наблюдений	M±m	%	p	Кол-во наблюдений	M±m	%	p
Контроль	30	28,5±0,60	100	–	32	22,5±0,88	100	–
Экстракты:								
родиолы	28	31,8±0,78	112	0,000	27	28,7±0,61	128	0,000
элеутерококка	28	31,1±0,90	110	0,016	29	26,9±0,74	119	0,000
левзеи	25	30,5±0,86	107	0,057	25	25,3±0,78	113	0,006
женьшеня	25	30,5±1,00	107	0,089	26	24,9±0,70	110	0,035
Пиридрол	25	33,7±1,36	108	0,000	25	27,9±0,76	123	0,000

утомления, так и без него, но степень их эффективности была различной (табл. 14). Под влиянием экстракта родиолы объем повторной работы, выполняемой после предшествующей дозированной нагрузки, возрос на 28%, тогда как без фона утомления увеличение продолжительности работы составило лишь 12%. Очевидно, родиола, как и другие стимуляторы группы женьшеня, в большей степени способствует процессам восстановления после утомления, чем повышению предела физической работоспособности, связанного с развитием утомления.

У испытуемых, принимавших экстракт родиолы, к концу работы отмечено по сравнению с контролем улучшение самочувствия, функциональных показателей (пульс, артериальное давление, жизненная емкость легких, сила мышц спины, выносливость кисти к статическому напряжению, координация движения) и, что особенно важно, укорочение восстановительного периода, определяемого по времени нормализации частоты сердечных сокращений и артериального давления. Так, например, на 10-й мин восстановительного периода под влиянием экстракта родиолы пульс урежался в 2,5 раза (до 67 в 1 мин), а в контрольной группе – только в 1,9 раза (86 в 1 мин). Судя по динамике величины пульсового давления, назначение родиолы способствовало улучшению ответной реакции аппарата кровообращения на физическую нагрузку. Не наблюдалось побочных явлений: сердцебиения, нарушения сна, ухудшения аппетита и т.д. Аналогичные результаты получены под влиянием экстрактов элеутерококка, левзеи и женьшеня. Вместе с тем после приема пиридрола испытуемые в восстановительном периоде предъявляли жалобы на бессонницу, повышенную возбудимость, раздражительность.

О.И. Далингер (кафедра физического воспитания Томского медицинского института) исследовала влияние экстрактов родиолы и элеутерококка на работоспособность и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы здоровых лиц при выполнении больших и длительных физических нагрузок в условиях низкой температуры. Наблюдения проводились на группах лыжников высокой квалификации (мастера спорта и перворазрядники) во время тренировочных гонок и прикидок на дистанцию 30 км и биатлоне (бег на лыжах с винтовкой 20 км и стрельба на рубежах), т. е. типичных нагрузках на выносливость, когда требуется превозмогать чувство усталости, сохранять работоспособность, несмотря на утомление.

Испытуемые (42 человека в возрасте от 20 до 25 лет) за 30–60 мин до старта принимали соответствующий препарат (10 капель экстракта родиолы или 2 мл экстракта элеутерококка) или аналогичную дозу имитирующего раствора. Выявлено положительное влияние родиолы и элеутерококка как в отношении показателей работоспособности, так и динамики восстановления частоты пульса, артериального давления, тестов комбинированной пробы Летунова [9]. Функциональные

[9] Проба включает выполнение трех нагрузок: 20 приседаний за 30 с, 15-секундный бег максимальной интенсивности и 3-минутный бег со скоростью 180 шагов в 1 мин.

Таблица 15

Скорость восстановления частоты сердечных сокращений и системного артериального давления в ответ на комбинированную функциональную пробу у лыжников через сутки после 30-километровой гонки (средние из 10–12 наблюдений)

Препараты	Частота сердечных сокращений при беге в течение				Артериальное давление при беге в течение			
	15 с	3 мин	15 с	3 мин	15 с	3 мин	15 с	3 мин
	Фон		Через сутки		Фон		Через сутки	
Контроль	1′48″	3′32″	1′58″	5′34″	3′28″	4′28″	4′4″	5′26″
Экстракты:								
родиолы	2′00″	3′25″	1′25″	2′02″	3′21″	3′57″	2′51″	3′02″
элеутерококка	2′00″	3′30″	1′45″	2′55″	3′20″	3′55″	3′00″	3′15″

пробы проводили непосредственно, через 30 мин, 1, 2 ч и сутки после окончания соревнований.

Спортсмены, получавшие экстракты родиолы или элеутерококка, имели лучшие по сравнению с контрольной группой технические результаты на дистанции и статистически достоверно большее количество попаданий в мишень при стрельбе на рубежах в биатлоне. У них, по-видимому, в результате менее выраженного утомления и лучшей сохранности координации после прохождения дистанции перед стрельбой руки были подвержены тремору в меньшей степени, чем у лиц контрольной группы.

Судя по результатам функциональных проб, изучаемые препараты положительно влияют на нормализацию гемодинамических показателей в восстановительный период. Так, через 30 мин после прохождения дистанции частота сердечных сокращений в опытных группах составляла 104–106% по отношению к исходному фону, а в контрольной группе – 129% ($p<0,02$). Как видно из табл. 15, через сутки восстановительные реакции на тесты комбинированной пробы Летунова у лиц, получивших экстракт элеутерококка и особенно экстракт родиолы, протекали существенно быстрее. Заслуживает внимания выравнивание у трех испытуемых, которым назначали экстракт родиолы, типа реакции на комбинированную пробу – с астенического на нормотонический.

Оксигемографическое исследование насыщения артериальной крови кислородом с дозированной (50 с) задержкой дыхания у лыжников – участников 30-километровой гонки выявило статистически

существенное увеличение продолжительности устойчивой и гипоксемической фаз и укорочение фазы восстановления под влиянием изучаемых препаратов. Эти сдвиги свидетельствуют о большей резистентности испытуемых к гипоксии, более экономном расходовании кислорода, лучшей адаптации организма к гипоксемии и гиперкапнии, ускорении реституционных процессов.

В условиях учебно-тренировочных сборов хоккеистов высокой квалификации С.П. Чупин [534] исследовал влияние экстракта родиолы на сократительную функцию миокарда методом поликардиографии. Испытуемые принимали ежедневно препарат или имитирующий раствор по 15 капель 2–3 раза в день в течение двух недель. При наличии синдрома гиподинамии миокарда выявлено положительное кардиотропное действие родиолы: статистически достоверное увеличение продолжительности гемодинамически пассивной части систолы и уменьшение периода изгнания. Кроме того, в отличие от контрольной группы, спортсмены, получавшие экстракт родиолы, субъективно положительно оценивали свой сон, аппетит и переносимость физических нагрузок.

Приведенные материалы позволили нам [412, 413, 416, 420] рекомендовать экстракт родиолы для борьбы с переутомлением, возникающим при выполнении напряженной мышечной работы, а также для ускорения восстановительных процессов при интенсивных тренировочных нагрузках в некоторых видах спорта.

Позднее сотрудниками ВНИИФК [335, 448] установлено статистически значимое повышение физической работоспособности при назначении экстракта родиолы в дозе 20 капель на прием 3 раза в день в течение 20 дней спортсменам высокой квалификации (от I разряда до мастеров спорта международного класса), тренирующимся на выносливость (легкоатлеты, бегуны на средние и длинные дистанции, конькобежцы, велосипедисты, пловцы и др.) при их тестировании на велоэргометре или тредбане со ступенчато повышающейся каждую минуту нагрузкой до отказа от выполнения работы. Контрольная группа получала плацебо. Выявлен антиоксидантный (по ингибированию хемилюминесценции мочи) эффект препарата. Экстракт родиолы препятствовал иммуносупрессивному действию 20-дневных физических нагрузок (снижению в крови спортсменов концентрации IgA, IgG и компонента комплемента С3), а также ускорению кинетики гемокоагуляции (повышению активности факторов

свертывания крови II, VII, XIII, концентрации фактора I, снижению суммарной активности антитромбинов и увеличению фибринолиза в крови) [10].

Очевидно, следует признать обоснованным использование родиолы и содержащих ее препаратов в спортивной фармакологии для расширения пределов адаптации организма спортсмена к физическим нагрузкам. Не являясь допингом и не нанося ущерба здоровью спортсмена, они повышают спортивную работоспособность, расширяют функциональные возможности организма здорового человека, открывают новые рубежи спортивных достижений. Особенно это важно в спорте высших достижений, где физиологические возможности организма близки к предельному уровню [448, 449]. Весьма существенным свойством стимуляторов-адаптогенов является ускорение восстановления функций организма спортсменов, нарушенных в результате утомления [11]. Профилактика и лечение переутомления (перенапряжения) спортсменов, инициирующего срыв адаптационных возможностей организма к нагрузке, – основные задачи спортивной медицины. Препараты родиолы препятствуют развитию синдрома перенапряжения ЦНС и нервно-мышечного аппарата. Оправдано их применение для ускорения и повышения уровня адаптации организма спортсменов к необычным условиям тренировочной и соревновательной деятельности (влажный и жаркий климат, десинхроноз вследствие резкой смены часового пояса и т.п.), а также для коррекции нарушений иммунитета при интенсивных физических нагрузках.

Эффективность стимуляторов-адаптогенов в спортивной медицине обусловлена их комплексным воздействием на организм. Они улучшают процессы обучения, памяти, условно-рефлекторную деятельность, оптимизируют функции эндокринной системы, экономизируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных органах, восстанавливают иммунологическую реактивность при перетренированности, переутомлении и перенапряжении, обладают антиоксидантным и анаболизирующим действием, препятствуют разви-

---

[10] У профессиональных спортсменов при курсовом назначении экстракта Rh. crenulata в течение 75 дней существенно повышается физическая работоспособность и максимальное потребление кислорода в сравнении с плацебо [564,612]. Препарат значительно повышает содержание гемоглобина в крови спортсменов, выполняющих тяжелые физические нагрузки, повышает устойчивость к гипоксии [632].

[11] Утомление – комплекс защитных реакций организма, ограничивающих возникающие при выполнении физической работы чрезмерные функциональные и биохимические изменения (см. гл. IV).

тию гипоксии, которая почти всегда является спутником интенсивных физических нагрузок (см. гл. IV–VII). Хотя адаптогенные препараты возможно использовать на различных этапах подготовки спортсменов, в спортивной фармакологии их обычно применяют для ускорения адаптации и восстановления организма в соревновательном периоде [146].

Положительные результаты получены при курсовом приеме экстракта родиолы в качестве стимулирующего и адаптогенного средства участниками сборной команды АО "Камаз" в авторалли Париж – Кейптаун и Париж – Москва – Пекин в 1991–1992 годах [95].

Обосновано использование препаратов родиолы, как и других стимуляторов-адаптогенов, в авиационной и космической медицине в условиях снижения работоспособности членов экипажа самолета или космического корабля, ослабления естественных компенсаторно-приспособительных механизмов и понижения устойчивости к экстремальным факторам полета, нарушения восстановительных процессов организма в послеполетный период.

Глава IV

БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ РОДИОЛЫ

4.1. Влияние родозина и пиридрола на энергетическое обеспечение мышечной деятельности

Успехи, достигнутые молекулярной биологией и биохимической фармакологией, позволили перейти от описательной характеристики изменений процессов обмена веществ при различных физиологических и патологических состояниях организма к раскрытию внутренних механизмов, лежащих в основе их регуляции. В связи с этим появилась возможность направленного изменения метаболизма с помощью фармакологических агентов для создания лучших условий жизнедеятельности организма. Весьма важное значение направленная регуляция обмена веществ приобретает в борьбе с утомлением.

Как известно, утомление возникает вследствие нарушения нейрогуморальных взаимоотношений периферии с ЦНС при ведущей роли последней. Процесс формирования утомления связан с развитием охранительного торможения в мозге, которое способствует восстановлению энергетического потенциала организма.

Биохимические факторы, лимитирующие работоспособность, по их локализации можно разделить на 3 группы, связанные друг с другом по своему генезу [546–548]: биохимические изменения в ЦНС, в работающих мышцах и нервно-мышечных синапсах и, наконец, во внутренней среде организма. Биохимические изменения в ЦНС обусловлены как самим процессом двигательного возбуждения, так и проприоцептивной импульсацией с периферии, а изменения, происходящие в мышцах, – их работой и трофическими влияниями нервной системы.

Общей чертой утомления, лимитирующего работоспособность, является нарушение баланса АТФ и угнетение активности ряда ферментных систем, в первую очередь ферментов биологического окисления, а в мышцах и АТФ-азы. При мышечном утомлении ограничиваются как аккумуляция энергии в макроэргических связях АТФ, так

и трансформирование химической энергии АТФ в специфическую энергию функции – механическую энергию мышечных сокращений [327, 447, 542, 543, 546].

Основным способом повышения работоспособности и борьбы с наступающим утомлением является физиологическая адаптация организма к повышенной функциональной деятельности. Она может быть достигнута тренировкой, т.е. систематическими мышечными упражнениями, которые приспосабливают организм к выполнению работы большей длительности и интенсивности. Сущность этой адаптации заключается в расширении под влиянием тренировки резервных функциональных возможностей организма и увеличении способности к более полной их мобилизации.

По мнению Ф.З. Меерсона [320, 321, 325], вызываемый физической нагрузкой дефицит макроэргов является сигналом, который активизирует генетический аппарат клеток. Активация протекает в первую очередь по линии увеличения биогенеза митохондрий и повышения мощности системы окислительного ресинтеза АТФ на единицу массы тканей. В результате дефицит АТФ устраняется и развивается устойчивая адаптация к физической нагрузке.

Наряду с повышением работоспособности организма путем мышечной тренировки ведутся поиски биологически активных веществ, с помощью которых можно быстро достигнуть аналогичных результатов – эффект так называемой "срочной адаптации" – благодаря воздействию на основные регуляторные механизмы, участвующие в развитии утомления. Поскольку при переходе от состояния физиологического покоя к функциональной активности в скелетных мышцах наступают значительные изменения интенсивности тканевого дыхания и генерации макроэргических фосфорных соединений, в основе такого направленного воздействия на процессы метаболизма скелетных мышц во время их функциональной активности должна лежать регуляция поставляющих энергию реакций, что позволяет создать лучшие условия для выполнения как самой работы, так и для пластического обмена в восстановительный период.

Эти соображения послужили нам основанием совместно с Б.Ю. Сальник, Э.А. Дамбуевой и Т.А. Ревиной [90, 387, 405–408, 428–435] исследовать возможность использования препаратов родиолы и пиридрола для регуляции продуцирующих энергию реакций и увеличения энергетического потенциала организма во время дозиро-

ванной мышечной работы. Предполагалось, что такое исследование поможет понять биохимический механизм выявленных различий во влиянии родиолы, как представителя группы женьшеня, и синтетических стимуляторов типа фенамина – пиридрола на течение восстановительного периода после физической нагрузки (см. гл. III).

Эксперименты выполнены на 1200 белых крысах массой 120–140 г. Поскольку мышечная деятельность различной длительности и интенсивности приводит к неодинаковым биохимическим изменениям в организме, изучаемые показатели обмена веществ исследовали в состоянии относительного покоя и после дозированной мышечной нагрузки – плавания в аквариуме при температуре воды 28–30 °С с дополнительным грузом на хвосте, равном 7 г, в течение 15 мин (кратковременная работа, протекающая в условиях недостаточного обеспечения кислородного запроса организма), 2 ч ("устойчивое состояние" метаболических процессов) и 5 ч (плавание, приводящее к значительному утомлению). Исследуемые препараты в стимулирующих динамическую работоспособность крыс дозах (родозин – 2 мл/кг, пиридрол – 1 мг/кг) вводили подкожно: животным, находившимся в состоянии физиологического покоя или плававшим в течение 15 мин, – за 1 ч до исследования; при 2- и 5-часовом плавании – перед помещением крыс в аквариум. Животным контрольной группы инъецировали соответствующее количество физиологического раствора.

О состоянии энергетического обмена судили по содержанию: лабильного фосфата (АТФ+АДФ), отдельных компонентов адениловой системы и КФ в скелетных мышцах и головном мозге; гликогена в печени, мышцах и мозге; глюкозы и пирувата в крови и мозге; лактата в крови, мышцах и мозге; общих липидов, фосфолипидов и свободных жирных кислот в крови. Оценивали активность сукцинатдегидрогеназной и цитохромной систем в мышцах и мозге, фосфорилазы в печени и мышцах, гексокиназы в мышцах и мозге, липаз в жировой ткани. Определяли отношение действующих масс адениловой системы – [АТФ]/[АДФ]·[Ф] [420].

В митохондриях, выделенных из скелетных мышц и мозга, определяли интенсивность окислительного фосфорилирования, активность НАД·H_2-дегидрогеназы, АТФ-азы и плотность взвеси митохондрий. Все процедуры проводили при температуре 0…+2 °С. Пробы содержали митохондрии, выделенные из 1,5 г мышц или 1 г мозга [420].

Таблица 16

Влияние родозина и пиридрола на содержание фосфатных макроэргов (мкМ/г ткани) в скелетных мышцах крыс при дозированной мышечной нагрузке (M±m; средние из 5–6 определений)

Условия опыта	КФ	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ/АДФ	ДМ
			Контроль			
В покое	1,73±0,07	4,78±0,14	0,66±0,06	0,55±0,02	7,2	6,0
15 мин плавания	0,98±0,08	3,71±0,11	0,70±0,03	0,44±0,05	5,3	3,3
$p_ф$	0,000	0,000	0,55	0,56		
2 ч плавания	1,40±0,10	–	–	–	–	–
$p_ф$	0,02					
5 ч плавания	1,09±0,05	3,94±0,15	0,88±0,08	0,53±0.02	4,4	2,7
$p_ф$	0,000	0,001	0,048	0,49		
			Родозин			
В покое	1,61±0,04	4,52±0,19	0,68±0,02	0,50±0,05	6,7	4,9
$p_к$	0,18	0,29	0,92	0,38		
15 мин плавания	1,31±0,05	4,25±0,22	0,65±0,08	0,40±0,03	6,5	4,0
$p_ф$	0,001	0,34	0,69	0,12		
$p_к$	0,003	0,046	0,41	0,49		
2 ч плавания	1,68±0,09				–	–
$p_ф$	0,51					
$p_к$	0,04					
5 ч плавания	1,59±0,09	4,60±0,09	0,65±0,04	0,46±0,01	7,0	5,0
$p_ф$	0,63	0,69	0,84	0,43		
$p_к$	0,004	0,002	0,000	0,008		
			Пиридрол			
В покое	1,43±0,06	4,64±0,26	0,71±0,06	0,45±0,02	6,6	4,1
$p_к$	0,008	0,56	0,56	0,000	–	–
15 мин плавания	1,09±0,08	3,80±0,21	0,72±0,08	0,53±0,08	5,2	3,9
$p_ф$	0,000	0,039	0,92	0,34		
$p_к$	0,34	0,69	0,92	0,32		
5 ч плавания	1,09±0,04	3,97±0,17	0,74±0,06	0,46±0,01	5,3	3,3
$p_ф$	0,000	0,058	0,69	0,69		
$p_к$	0,34	0,92	0,18	0,012		

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: $p_ф$ – вероятность случайности различий при сравнении с исходным фоном (в покое); $p_к$ – при сравнении с соответствующим контролем. ДМ – отношение действующих масс адениловой системы.

Введение родозина и пиридрола крысам, находящимся в условиях физиологического покоя, существенно не влияло на сумму адениловых нуклеотидов, содержание АТФ, АДФ и гликогена в скелетных мышцах (табл. 16). Однако в опытах с пиридролом отмечено снижение отношения действующих масс адениловой системы, что свидетельствует об уменьшении доли ресинтеза АТФ за счет аденилаткиназной реакции в ответ на введение препарата. Не изменялась актив-

Таблица 17

Влияние родозина и пиридрола на активность ферментов скелетных мышц и фосфорилазы печени крыс при дозированной мышечной нагрузке (M±m; средние из 7–10 определений)

Условия опыта	Скелетные мышцы						Печень
	Гексокиназа, мкМ/мг/мин	Сукцинатдегидрогеназа	Цитохромная система	НАД-H_2-дегидрогеназа	АМФ-дезаминаза	5-нуклеотидаза	Фосфорилаза, мгРн/2 ч
		мкл O_2/ч		10^{-7} М/мг	мкМ/мг белка		
Контроль							
В покое	10,7±1,46	157±6	38,5±2,2	0,36±0,03	0,112±0,01	0,066±0,011	1,81±0,14
15 мин плавания	–	162±6	37,5±1,5	0,35±0,01	–	–	–
$p_ф$	–	0,55	0,69	0,76			
5 ч плавания	–	149±8	36,8±2,6	0,27±0,03	0,222±0,026	0,155±0,022	–
$p_ф$	–	0,42	0,62	0,001	0,002	0,004	
Родозин							
В покое	17,0±1,66	180±9	39,1±2,1	0,38±0,02	–	–	2,29±0,10
$p_к$	0,000	0,040	0,84	0,65			0,014
15 мин плавания	–	244±10	44,0±2,0	0,38±0,3	–	–	–
$p_ф$	–	0,000	0,11	1,0			–
$p_к$	–	0,000	0,023	0,37			
5 ч плавания	–	278±11	55,8±3,0	0,40±0,01	–	–	–
$p_ф$	–	0,000	0,001	0,37			
$p_к$	–	0,000	0,000	0,004			
Пиридрол							
В покое	15,9±1,42	185±12	39,4±5,0	0,33±0,02	–	–	2,51±0,07
$p_к$	0,000	0,052	0,84	0,43			0,001
15 мин плавания	–	256±10	51,1±4,2	0,35±0,06	–	–	–
$p_ф$		0,000	0,11	0,76			
$p_к$		0,000	0,000	1,0			
5 ч плавания	–	294±6	50,0±2,4	0,30±0,01	0,183±0,034	0,147±0,02	–
$p_ф$		0,000	0,38	0,21	–	–	
$p_к$		0,000	0,003	0,33	0,38	0,012	

ность НАД·H_2-дегидрогеназной, цитохромной и сукцинатдегидрогеназной систем (табл. 17), а также интенсивность окислительного фосфорилирования (табл. 18). Вместе с тем наступало усиление гликолитических процессов (табл. 19), на что указывает увеличение концентрации лактата в мышцах (соответственно на 66 и 113%) и в крови (на 13 и 17%) [12]. По-видимому, активация родозином и пиридролом анаэробных процессов обусловлена увеличением расходования гликогена печени и использованием в качестве субстрата гликолитического

[12] Добавление порошка родиолы сахалинской (Rh. sachalinesis A. Bor) к корму мышей на протяжении 40 дней приводило к повышению содержания в мышцах и печени гликогена, в крови – лактата, а также активности лактатдегидрогеназы [586].

Таблица 18

Влияние родозина и пиридрола на процессы окислительного фосфорилирования скелетных мышц (субстрат окисления α-кетоглутарат) и оптическую плотность взвеси митохондрий при дозированной мышечной нагрузке (M±m; средние из 5–7 наблюдений)

Условия опыта	Поглощение кислорода, мкА/мг белка		Убыль неорганического фосфата, мкА/мг белка	P/O	Дыхательный контроль (а/б)	Оптическая плотность взвеси митохондрий, $\Delta\sum$ /мг белка
	Полная инкуб. система (а)	Неполная инкуб. система (б)				
Контроль						
В покое	2,02±0,17	1,01±0,09	3,07±0,29	1,55±0,06	1,97±0,06	0,572±0,05
15 мин плавания	2,19±0,08	–	2,08±0,14	0,94±0,05	–	0,477±0,04
$p_ф$	0,34		0,012	0,000		0,16
5 ч плавания	1,93±0,17	1,60±0,09	1,65±0,19	0,85±0,05	1,20±0,006	0,446±0,03
$p_ф$	0,78	0,011	0,002	0,000	0,000	0,052
Родозин						
В покое	1,91±0,18	1,00±0,08	2,86±0,26	1,49±0,05	1,87±0,09	0,564±0,02
$p_к$	0,69	0,46	0,62	0,49	0,25	0,92
15 мин плавания	2,46±0,12	–	2,83±0,20	1,16±0,07	–	0,574±0,03
$p_ф$	0,031		0,38	0,003		0,77
$p_к$	0,08		0,012	0,028		0,08
5 ч плавания	2,19±0,20	1,37±0,05	3,24±0,19	1,45±0,08	1,81±0,01	0,543±0,03
$p_ф$	0,34	0,02	0,25	0,69	0,49	0,62
$p_к$	0,34	0,05	0,009	0,000	0,000	0,04
Пиридрол						
В покое	2,09±0,14	1,03±0,09	2,94±0,18	1,42±0,08	2,04±0,09	0,539±0,04
$p_к$	0,77	0,84	0,84	0,21	0,56	0,62
15 мин плавания	2,24±0,08	–	2,28±0,12	1,01±0,04	–	0,526±0,03
$p_ф$	0,38		0,009	0,001		0,84
$p_к$	0,69		0,33	0,29		0,33
5 ч плавания	2,00±0,18	1,63±0,12	1,82±0,13	0,90±0,04	1,22±0,11	0,478±0,02
$p_ф$	0,69	0,002	0,001	0,000	0,000	0,22
$p_к$	0,77	0,84	0,49	0,43	0,92	0,38

Примечание. Неполная инкубационная система не содержит гексокиназы и глюкозы.

расщепления глюкозы крови. В пользу этого предположения свидетельствуют снижение уровня гликогена в печени (соответственно на 19 и 20%), гипергликемия, а также повышение активности гексокиназы мышц (на 58 и 49%) и фосфорилазы печени (на 26 и 39%).

Таким образом, более выраженные сдвиги со стороны показателей обмена углеводов, показателей биологического окисления и биоэнергетики крыс в условиях физиологического покоя происходят под влиянием пиридрола. В ответ на введение последнего, в отличие от родозина, помимо вышеуказанных изменений, уменьшается содержание в скелетных мышцах креатинфосфата. Аналогичные изменения – акти-

Таблица 19

Влияние родозина и пиридрола на некоторые показатели углеводного обмена (мг%) при дозированной мышечной нагрузке (M±m; средние из 8–12 наблюдений)

Условия опыта	Кровь, мМ/л			Мышцы, мг/г		Печень, мг/г
	Глюкоза	Лактат	Пируват	Гликоген	Лактат	Гликоген
Контроль						
В покое	6,0±0,16	1,8±0,04	120±8	5,3±0,25	0,5±0,03	32,4±0,81
15 мин плавания	7,1±0,22	3,5±0,14	227±3	2,8±0,16	1,1±0,05	26,5±1,60
$p_{ф}$	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001
2 ч плавания	5,0±0,19	2,2±0,11	200±2	2,5±0,13	0,6±0,04	18,3±0,42
$p_{ф}$	0,003	0,002	0,005	0,000	0,15	0,000
5 ч плавания	4,8±0,15	2,7±0,07	161±3	1,9±0,13	0,8±0,05	2,5±0,21
$p_{ф}$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000
Родозин						
В покое	6,6±0,05	2,0±0,07	136±6	5,3±0,2	0,9±0,05	26,5±1,43
$p_{к}$	0,004	0,012	0,13	0,38	0,000	0,003
15 мин плавания	6,2±0,05	2,9±0,08	170±15	3,2±0,16	1,2±0,05	24,4±1,45
$p_{ф}$	0,000	0,000	0,05	0,000	0,001	0,35
$p_{к}$	0,001	0,001	0,002	0,009	0,12	0,38
2 ч плавания	5,6±0,05	2,3±0,11	157±6	3,2±0,13	0,6±0,02	20,1±1,51
$p_{ф}$	0,000	0,024	0,002	0,000	0,000	0,008
$p_{к}$	0,001	0,29	0,088	0,000	0,84	0,22
5 ч плавания	5,3±0,11	2,0±0,10	145±9	2,9±0,28	0,6±0,03	3,8±0,32
$p_{ф}$	0,000	1,0	0,43	0,000	0,001	0,000
$p_{к}$	0,004	0,000	0,13	0,004	0,023	0,001
Пиридрол						
В покое	6,6±0,16	2,1±0,04	166±11	5,0±0,12	1,1±0,03	26,0±1,22
$p_{к}$	0,002	0,000	0,006	0,33	0,001	0,001
15 мин плавания	6,8±0,11	3,0±0,20	182±11	2,8±0,15	1,3±0,05	2,02±1,54
$p_{ф}$	0,34	0,001	0,18	0,000	0,002	0,008
$p_{к}$	0,21	0,045	0,001	0,55	0,000	0,011
5 ч плавания	5,1±0,14	2,1±0,04	149±7	1,5±0,21	0,8±0,04	2,3±0,21
$p_{ф}$	0,000	1,0	0,21	0,000	0,000	0,000
$p_{к}$	0,14	0,000	0,13	0,13	0,33	0,43

вация гликолиза в скелетных мышцах, снижение содержания гликогена в печени и мышцах, увеличение концентрации глюкозы в крови и лактата в мышцах, повышение активности гексокиназы, фосфорилазы, лактатдегидрогеназы – описаны под влиянием фенамина [420].

Активация родозином гликолитической стадии углеводного обмена создает условия, стимулирующие биологическое окисление, что способствует более быстрому развертыванию аэробных процессов во время мышечной работы; кроме того, препарат стабилизирует нормальный

уровень глюкозы в крови в процессе физической нагрузки. Улучшению "вхождения" глюкозы в миоциты (за счет непосредственной активации трансмембранного переноса и более энергичного использования ее в гексокиназной реакции) придается важная роль в улучшении обеспечения углеводами мышечной ткани в период мышечного сокращения [30].

Переход от состояния покоя к интенсивной мышечной деятельности сопровождается резким усилением обмена веществ в организме. Нарушается характерное для покоя "устойчивое" состояние метаболизма в сторону усиления анаэробных реакций. Причины этого лежат в неполном удовлетворении кислородного запроса, частичном разобщении дыхания с фосфорилированием, что в конечном итоге приводит к отрицательному балансу АТФ. Снижение содержания АТФ вызывает конформационные изменения контрактильных белков митохондриальных мембран и набухание митохондрий. При этом наблюдается понижение проницаемости их мембран для нуклеотидов и белкового фактора, усиливающего гликолиз, что приводит к возрастанию активности гликолитических ферментов в клетке [336].

В соответствии с изложенными представлениями, мы наблюдали при кратковременной интенсивной мышечной работе (15-минутное плавание), протекающей в условиях недостаточного удовлетворения кислородного запроса организма, существенные сдвиги в энергетическом метаболизме (см. табл. 16,19): в скелетных мышцах нарушен баланс расходования и ресинтеза фосфатных макроэргов, в частности, снижены сумма адениннуклеотидов за счет АТФ (на 23%), уровень КФ (на 44%), отношение действующих масс адениловой системы (на 45%), молярное отношение АТФ/АДФ (на 26%); появилось значительное количество ранее отсутствующего инозинмонофосфата; усилены гликолитические процессы, о чем свидетельствует повышение концентрации молочной кислоты в скелетных мышцах и крови (на 103 и 95%) с одновременным уменьшением содержания гликогена в печени и мышцах (на 18 и 47%).

В митохондриях, выделенных из скелетных мышц крыс, плававших 15 мин (см. табл. 18), отмечено отчетливое разобщение процессов окисления и фосфорилирования. Снижение коэффициента окислительного фосфорилирования (Р/О) за счет уменьшения эстерификации неорганического фосфата, очевидно, не зависит от природы субстрата. Оно происходит при использовании в качестве субстрата окисления как смеси глутамата и малата, окисление которых осущест-

вляется через НАД-зависимую часть дыхательной цепи, так и α-кетоглутарата, для которого характерно также и субстратное фосфорилирование на уровне сукцинил-КоА. Регистрируемое в эти сроки повышение потребления кислорода в "неполной инкубационной среде" (в отсутствие акцепторов фосфата) приводит к снижению дыхательного контроля, что является важным признаком нарушения интактности структуры митохондрий, свидетельствующим о снижении энергообеспечения регуляции дыхания и сопряженных с ним процессов фосфорилирования [401]. Этот эффект, очевидно, обусловлен повышением протонной проводимости митохондриальных мембран, на что косвенно указывает снижение оптической плотности взвеси митохондрий и уменьшение реакции митохондрий на "добавку" АТФ. Увеличение проницаемости для ионов H^+ приводит к активации АТФ-азы митохондрий и снижению величины трансмембранного протонного градиента. Наблюдаемое нами обратимое набухание митохондрий, очевидно, отражает лишь изменение проницаемости мембраны для внутримитохондриального АТФ, но не связано с повреждением цепи переноса электронов, так как активность основных дыхательных ферментных систем – НАД·H_2-дегидрогеназной, сукцинатдегидрогеназной и цитохромной – при этом существенно не изменяется (см. табл. 17).

Родозин препятствует нарушению энергетического метаболизма при кратковременной мышечной нагрузке. Как видно из табл. 16, на фоне действия родозина в мышцах не наблюдается существенных изменений в содержании адениннуклеотидов и КФ.

Поскольку мышечная работа на фоне действия родозина сопровождается более ранним переключением организма на энергетическое обеспечение за счет аэробных окислительных реакций, этот эффект, как и в результате тренировки [13], по-видимому, в определенной степени обусловлен расширением круга окисляемых субстратов за счет использования в качестве источников энергии для обеспечения мышечной деятельности липидов.

Кратковременная мышечная нагрузка у животных контрольной группы не сопровождается существенными изменениями липидного

[13] В мышцах тренированных животных митохондриальные фракции приобретают способность вдвое быстрее окислять свободные жирные кислоты – пальмитат, олеат, линолеат; по мере развития тренированности спортсменов долевое участие углеводов и липидов в энергообеспечении мышечной деятельности изменяется: уменьшается окисление углеводов (оставаясь в целом повышенным) и возрастает окисление свободных жирных кислот. Деградация триацилглицеролов увеличивает доступность глицерола для глюконеогенеза [30].

обмена (табл. 20). Очевидно, возникновение кислородной задолженности препятствует использованию липидов, способных окисляться лишь в аэробных условиях, и энергетическое обеспечение мышечной деятельности осуществляется в основном за счет углеводов. После введения родозина наблюдается, во-первых, более ранняя мобилизация липидов из жирового депо, на что указывают повышение липолитической активности жировой ткани и увеличение концентрации в крови основной транспортной формы липидов свободных жирных кислот; во-вторых, усиливается использование липидов тканями, о чем свидетельствует увеличение содержания липидов в печени и их йодного числа.

Поступление липидов в печень имеет важное значение в энергетическом обмене, поскольку в этом органе липиды окисляются до легко утилизируемых веществ, которые при выходе из печени используются мышцами.

Таким образом, наблюдаемая при кратковременной мышечной работе под влиянием родозина стабилизация уровня фосфатных макроэргов зависит, очевидно, от более ранней интенсификации окислительных процессов и сопряженного с ними аэробного фосфорилирования.

Плавание крыс в течение 15 мин на фоне действия пиридрола (табл. 16, 19) сопровождается несколько менее выраженными (по сравнению с исходным фоном) изменениями содержания АТФ, КФ, лактата и пирувата в скелетных мышцах и крови. Сравнение полученных данных с соответствующими показателями у животных контрольной группы выявило, что пиридрол не препятствует нарушению биоэнергетики при кратковременной мышечной нагрузке. Препарат повышает активность сукцинатдегидрогеназной и цитохромной систем (табл. 17), не оказывая существенного влияния на эффективность окислительного фосфорилирования (табл. 18).

По мере продолжения работы умеренной интенсивности, благодаря произошедшей перестройке в деятельности органов дыхания и кровообращения, наступает "устойчивое" или близкое к нему состояние метаболических процессов, которое характеризуется уменьшением "кислородного долга", снижением в связи с этим интенсивности гликолиза и гликогенолиза, превалированием аэробных реакций [543].

В наших экспериментах (табл. 16–19) после 2 ч плавания у контрольных крыс уменьшался отрицательный баланс фосфатных макро-

Таблица 20

Влияние родозина и пиридрола на показатели липидного обмена крыс при дозированной мышечной нагрузке (M±m; средние из 10–15 определений)

Условия опыта	Печень			Кровь		
	Общие липиды, мг/г	Йодное число, мгJ/г	Липоидный фосфор, мкМ/г	Общие липиды, мг/г	СЖК, мкэкв/мл	Липоидный фосфор, мкМ/г
1	2	3	4	5	6	7
Контроль						
В покое	32,0±1,2	0,83±0,02	35,2±0,60	4,26±0,12	0,83±0,04	297±16
15 мин плавания	32,0±4,1	0,91±0,03	35,2±0,97	4,50±0,26	0,92±0,04	326±22
$p_ф$	1,0	0,08	1,0	0,49	0,15	0,32
2 ч плавания	35,8±1,4	0,97±0,04	37,1±0,60	5,31±0,29	1,29±0,10	332±16
$p_ф$	0,06	0,009	0,10	0,14	0,000	0,12
5 ч плавания	39,5±1,7	0,75±0,03	32,9±1,60	5,67±0,12	1,33±0,06	300±1
$p_ф$	0,000	0,073	0,24	0,000	0,000	0,84
Родозин						
В покое	33,6±0,9	0,90±0,03	38,4±0,97	4,19±0,31	0,87±0,07	319±19
$p_к$	0,32	0,12	0,017	0,69	0,62	0,32
15 мин плавания	35,6±0,4	1,00±0,03	36,1±0,3	4,46±0,22	1,17±0,07	371±16
$p_ф$	0,06	0,040	0,040	0,49	0,007	0,033
$p_к$	0,005	0,049	0,32	0,92	0,005	0,12
2 ч плавания	38,3±0,8	1,16±0,04	38,4±0,97	5,81±0,14	1,50±0,05	419±19
$p_ф$	0,001	0,000	1,0	0,000	0,000	0,000
$p_к$	0,14	0,002	0,37	0,15	0,072	0,002
5 ч плавания	42,9±1,2	1,1±0,05	37,7±0,97	5,93±0,24	1,91±0,11	381±16
$p_ф$	0,004	0,003	0,62	0,000	0,000	0,014
$p_к$	0,12	0,000	0,018	0,32	0,000	0,000
Пиридрол						
В покое	33,4±1,3	0,84±0,02	34,2±0,97	4,27±0,21	0,88±0,02	339±17
$p_к$	0,42	0,76	0,42	0,92	0,27	0,071
15 мин плавания	36,9±1,2	1,03±0,04	35,8±0,97	4,42±0,28	1,20±0,10	316±14
$p_ф$	0,045	0,000	0,23	0,68	0,001	0,31
$p_к$	0,002	0,021	0,61	0,84	0,01	0,68
2 ч плавания	39,3±2,1	1,02±0,04	38,7±0,97	6,07±0,14	1,49±0,05	377±6
$p_ф$	0,016	0,000	0,001	0,000	0,000	0,045
$p_к$	0,16	0,31	0,16	0,016	0,071	0,009
5 ч плавания	44,4±1,6	0,77±0,04	33,2±0,97	5,53±0,48	1,90±0,10	293±10
$p_ф$	0,000	0,089	0,48	0,016	0,000	0,021
$p_к$	0,045	0,76	0,84	0,76	0,000	0,61

эргов в скелетных мышцах, повышался коэффициент окислительного фосфорилирования (по сравнению с кратковременной нагрузкой), оставаясь все же на 24% ниже исходного фона; произошла частичная нормализация концентрации лактата в мышцах и крови, менее интенсивно расходовался гликоген мышц (по-видимому, вследствие улуч-

Продолжение табл. 20

Условия опыта	Мышцы			Жировая ткань
	Общие липиды, мг/г	Йодное число, мг J/г	Липидный фосфор, мкМ/г	Липолитическая активность, мкэкв/мл СЖК на 1 г ткани
8	9	10	11	12
Контроль				
В покое	13,5±0,6	0,78±0,05	10,9±0,7	4,9±0,7
15 мин плавания	13,7±0,8	0,73±0,04	11,4±0,4	5,5±0,5
$p_ф$	0,84	0,37	0,49	0,49
2 ч плавания	14,9±0,5	0,76±0,04	11,4±0,4	–
$p_ф$	0,089	0,76	0,49	
5 ч плавания	16,0±0,4	0,86±0,06	9,0±0,3	–
$p_ф$	0,003	0,33	0,022	
Родозин				
В покое	14,1±0,5	0,88±0,02	12,2±0,4	6,1±1,0
$p_к$	0,43	0,088	0,12	0,33
15 мин плавания	15,0±0,5	0,82±0,03	12,5±0,3	9,7±1,2
$p_ф$	0,28	0,17	0,43	0,040
$p_к$	0,17	0,10	0,06	0,004
2 ч плавания	16,8±0,4	0,96±0,04	13,4±0,4	–
$p_ф$	0,000	0,061	0,33	
$p_к$	0,007	0,004	0,003	
5 ч плавания	19,5±0,6	0,85±0,03	14,3±0,5	–
$p_ф$	0,000	0,43	0,002	
$p_к$	0,004	0,92	0,000	
Пиридрол				
В покое	14,8±0,5	0,81±0,04	11,1±0,3	5,8±0,8
$p_к$	0,089	0,61	0,84	0,42
15 мин плавания	14,7±0,7	0,78±0,02	11,8±0,4	8,7±1,7
$p_ф$	0,92	0,48	0,16	0,1
$p_к$	0,36	0,19	0,54	0,072
2 ч плавания	15,4±0,5	0,85±0,05	13,4±0,8	–
$p_ф$	0,42	0,54	0,005	
$p_к$	0,48	0,16	0,027	
5 ч плавания	17,3±0,9	0,81±0,03	10,3±3,5	–
$p_ф$	0,016	0,92	0,089	
$p_к$	0,19	0,48	0,016	

шения условий для ресинтеза, а также активации использования гликогена печени и липидов).

Выполнение нагрузки на фоне действия родозина по сравнению с контролем характеризуется лучшим балансом макроэргических фосфатов и снижением интенсивности гликолитических процессов: тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование сохраняются в пределах нормы.

Влияние родозина на липидный обмен в условиях "устойчивого состояния" (см. табл. 20) сравнительно невелико, хотя у животных, получавших препарат, в большей степени, чем в контроле, выражено увеличение концентрации СЖК в крови, общего содержания липидов в печени, мышцах и крови (в основном за счет повышения уровня фосфолипидов).

Наиболее значительные метаболические изменения наблюдались при удлинении срока плавания до 5 ч (табл. 16–20). У крыс контрольной группы в скелетных мышцах снижалось содержание АТФ (на 17%) и КФ (на 38%), а также отношение действующих масс адениловой системы (на 55%) и молярное соотношение АТФ/АДФ (на 39%), что свидетельствует о преобладании распада АТФ над ее ресинтезом. Уменьшилась активность некоторых ферментных систем дыхательной цепи. Наступило вторичное усиление гликолитических процессов (повышение концентрации лактата в мышцах на 46% и крови на 51%, снижение содержания гликогена в мышцах на 64% и печени на 93%, глюкозы в крови на 21%)[14]. Однако, в отличие от кратковременной работы, при которой аналогичные изменения наступают из-за несоответствия потребности организма в кислороде и возможностью ее удовлетворения, при длительном утомлении они обусловлены нарушением функционирования ферментных систем транспорта электронов и ограничением в связи с этим процесса их переноса по дыхательной цепи.

Действительно, в работающих мышцах крыс контрольной группы активность сукцинатдегидрогеназной и цитохромной систем ниже, чем при работе, протекающей в условиях "устойчивого состояния" (на 32 и 20% соответственно), а активность НАД·H_2-дегидрогеназы даже ниже исходного фона (на 24%). Снижены величины коэффициента дыхательного фосфорилирования и контроля дыхания митохондрий системами фосфорилирования. Интенсивность потребления кислорода митохондриями в среде, где отсутствуют акцепторы фосфата, выше, чем в покое при аналогичных условиях, тогда как в полной

[14] При цитологическом исследовании на обзорных препаратах печени крыс после 5-часового плавания [477] видны очаги свежих кровоизлияний в паренхиме. Встречаются заметно увеличенные гепатоциты, часть из которых содержит по два ядра. Цитохимически в гепатоцитах всех долек выявлено незначительное содержание гликогена, в том числе и в увеличившихся клетках. Лишь по периферии долек, особенно вблизи триады и собирательных вен, попадаются единичные гепатоциты, богатые гликогеном. Последний локализован в мелких одинаковой величины гранулах. Количество ядрышек в гепатоцитах увеличено (нередко до пяти), но пиронинофилия многих из них снижена по сравнению с интактными животными.

инкубационной среде потребление кислорода митохондриями, выделенными из работающих мышц, не отличается от нормы (табл. 18). Следовательно, при длительных нагрузках в митохондриях мышц нарушаются как сопряжение скорости дыхания с фосфорилированием, так и активность ферментов дыхательной цепи. Подобный эффект может иметь место в результате нарушения во внутренней мембране митохондрий, содержащей систему образования и использования электрохимического градиента ионов H^+. Любое воздействие на митохондрии, сопровождающееся изменением структурной целостности мембран, неизбежно приводит к нарушению энергетического потенциала клетки [451].

Механизм выявленного нами разобщения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц контрольных животных после 5-часового плавания включает накопление СЖК (к этому времени наблюдается значительное увеличение их концентрации в крови при сниженной величине йодного числа липидов печени). Очевидно, в этих условиях мобилизация СЖК превышает возможности их дальнейшего окисления. Избыточное увеличение СЖК приводит к снижению оптической плотности митохондрий, по-видимому, вследствие активации процессов перекисного окисления липидов. Накопление продуктов ПОЛ способствует увеличению ионной проницаемости, снижению трансмембранного потенциала, коэффициентов дыхательного контроля и окислительного фосфорилирования [177].

Следует также учесть, что снижение мембранного потенциала вследствие деэнергизации митохондрий приводит к выключению кальциевой помпы цитоплазматической мембраны и накоплению Ca^{2+} [458], это сопровождается активацией фосфолипазы A_2, локализованной в наружной мембране митохондрий. Гидролиз соответствующей связи между глицерином и жирной кислотой (катализируемый этим энзимом) способствует распаду белково-липидного комплекса, снижению "жесткости" мембраны и в конечном счете набуханию митохондрий.

В результате профилактического введения животным родозина содержание макроэргических фосфатов, отношение действующих масс адениловой системы, коэффициент окислительного фосфорилирования и активность НАД$\cdot H_2$-дегидрогеназы в скелетных мышцах близки к исходному фону, а активность сукцинатдегидрогеназной и цито-

хромной систем превышает норму. В меньшей степени, чем в контроле, активируются гликолитические процессы. На это указывает уровень лактата в мышцах и сохранение запаса в них гликогена [15]. Высокий уровень СЖК в крови коррелирует с повышением содержания фосфолипидов.

Таким образом, родозин способствует более ранней активации ферментных систем, катализирующих реакции аэробного окисления и сопряженного с ним фосфорилирования, и сохранению высокой степени активности этих ферментов при длительной работе, приводящей животных к утомлению. Механизм этого эффекта, очевидно, включает стабилизацию ультраструктуры митохондрий.

В пользу такого предположения свидетельствуют, во-первых, результаты опытов с определением оптической плотности взвеси митохондрий мышц. Как известно, существует тесная связь между степенью сопряженности процессов окисления и фосфорилирования и состоянием митохондрий [450, 597, 598, 599]. Набухание, лабилизация, дезорганизация митохондриальных структур могут привести к увеличению доли "свободного" окисления, т. е. разобщению процессов биологического окисления и окислительного фосфорилирования.

При мышечной нагрузке наблюдается набухание митохондрий: оптическая плотность взвеси митохондрий мышц через 15 мин плавания понижается на 17%, а после 5 ч – на 23%, что указывает на повышение проницаемости митохондриальных мембран и позволяет предположить снижение отношения АТФ/АДФ. В опытах с родозином оптическая плотность остается в пределах исходного фона (табл. 18).

Во-вторых, родозин оказывает нормализующее влияние на величину дыхательного контроля, который характеризует способность митохондрий регулировать скорость дыхания в зависимости от присутствия в среде акцепторов фосфата и позволяет судить о функцио-

[15] На препаратах печени животных, получавших родозин, как и в контроле (см. сноску 14), видны небольшие очаги свежих кровоизлияний в паренхиму. Однако общее содержание гликогена в органе более высокое, чем у контрольных животных. Он сохранен в группах гепатоцитов, иногда в гепатоцитах целой балки.

Количество ядрышек в гепатоцитах увеличено, нередко доходит до семи. Ядрышки с выраженной пиронинофилией увеличены, как и сами ядра гепатоцитов. Локализация РНК в цитоплазме гепатоцитов животных, получавших родозин, близка к локализации ее в гепатоцитах интактных животных, однако, кроме ярко пиронинофильных некрупных гранул, попадаются и грубые, бесформенные образования, по степени пиронинофилии не уступающие гранулам. Часто встречаются двуядерные гепатоциты, имеющие по два ядрышка, проявляющих высокое сродство к пиронину.



Рис. 12. Участок мышечного волокна интактной крысы. Видны митохондрии, располагающиеся на уровне дисков. ×50 000

нальном состоянии митохондрий, степени сопряженности процессов дыхания и фосфорилирования.

Наконец, наиболее убедительные доказательства влияния родозина на состояние ультратонкой организации мышечного волокна были получены с помощью электронной микроскопии. Снимки сделаны на электронном микроскопе УЭМВ-100 В (рис. 12–15).

Поскольку наиболее значительные изменения в энергетическом обмене наблюдались при длительной мышечной нагрузке и именно этот фон оказался наилучшим для выявления действия родозина, электронно-микроскопические исследования проводили на крысах в условиях 5-часового плавания. Оказалось, что после такой нагрузки наиболее выраженные изменения наблюдаются в митохондриях и Т-системе, в меньшей степени страдают миофибриллы и саркоплазматический ретикулум. Как видно из рис. 12–14, митохондрии скелетных мышц крыс после 5-часового плавания резко отличаются от митохондрий интактных животных: целостность наружных мембран

Таким образом, введение родозина препятствует истощению гликогеновых ресурсов печени. Препарат стимулирует синтез метаболически активной ядрышковой РНК, что, по-видимому, указывает на повышение уровня белкового синтеза в гепатоцитах.

Согласно исследованиям Г.Н. Бездетко и соавт. [26], выполненным на изолированных ядрах, хроматине и частично очищенной РНК-полимеразе, гликозиды элеутерококка в условиях физической нагрузки препятствуют снижению активности ядерной ДНК-зависимой РНК-полимеразы скелетных мышц и печени, влияя на процессы транскрипции ядерных РНК.

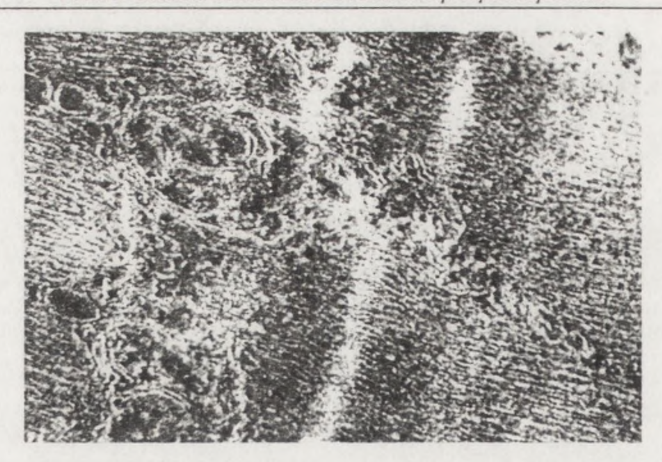


Рис. 13. Митохондрия скелетной мышцы интактной крысы. ×70 000



Рис. 14. Митохондрия скелетной мышцы крысы после 5 ч плавания. Наружные митохондриальные мембраны разрыхлены, местами соприкасаются. Некоторые мембраны крист разрыхлены. В миофибриллах виден сетчатый рисунок, образованный толстыми протофибриллами. Тонкие нити не определяются. ×95 000

местами нарушена, кристы сохранены лишь в незначительной части митохондрий. Плотность матрикса снижена, структура его гомогенна. Общее количество митохондрий и их локализация существенно не

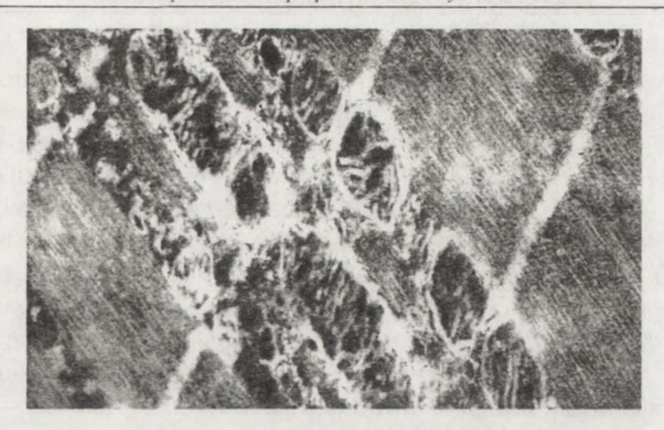


Рис. 15. Участок мышечного волокна после профилактического введения родозина и 5 ч плавания. Видно большое количество крупных митохондрий (с большим числом крист), располагающихся между миофибриллами. Наружные митохондриальные мембраны не изменены. ×20 000

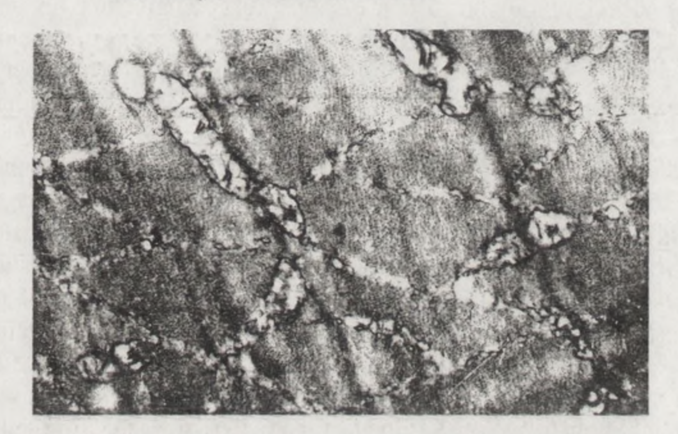


Рис. 16. Участок мышечного волокна после профилактического введения пиридрола и 5 ч плавания. Митохондрии в размерах не увеличены. Количество крист уменьшено, большая часть их лизирована. Наружные митохондриальные мембраны местами подверглись лизису. Пространство между миофибриллами расширено (отек). ×35 000

меняются. В миофибриллах структурные отличия протофибрилл (в основном актиновых) наблюдаются на тех участках, где располагаются митохондрии с измененной субмикроскопической организацией.

У животных, получавших родозин (рис. 15), отмечается увеличение числа и размеров митохондрий как по периферии волокна, так и в центре, между миофибриллами. Особенности субмикроскопической организации этих митохондрий свидетельствуют о высокой их функциональной активности (увеличение количества крист и их размеров, отсутствие изменений со стороны наружных мембран). Матрикс имеет несколько меньшую плотность по сравнению с нормой, но значительно более высокую, чем в контроле. Саркоплазматический ретикулум и Т-система, а также субмикроскопическая организация миофибрилл существенно не изменены. Обращает на себя внимание обилие рибосом вокруг ядра и митохондрий, что свидетельствует об активно протекающем белковом синтезе.

Таким образом, действующие вещества препаратов родиолы, очевидно, относятся к соединениям, способным регулировать интенсивность внутриклеточного метаболизма скелетных мышц в период их функциональной деятельности, создавая условия для более раннего наступления "устойчивого состояния" метаболических процессов в работающих мышцах и сохранению его в условиях, приводящих контрольных животных к утомлению. Механизм этого эффекта, по-видимому, обусловлен улучшением сопряжения транспорта электронов по дыхательной цепи и трансформации энергии окисления в макроэргические связи АТФ, что создает условия для нормализации ультраструктуры митохондрий.

В противоположность родозину пиридрол не оказывал положительного влияния на энергетический обмен скелетных мышц при длительной работе (табл. 16, 17, 19). Как и в контрольной группе, имело место снижение содержания АТФ и КФ, отношения действующих масс адениловой системы, повышалась активность АМФ-дезаминазы и 5-нуклеотидазы, что обусловливает дезаминирование и дефосфорилирование АМФ. Значительно возрастала интенсивность гликолитических процессов. На это указывают повышение концентрации лактата в мышцах и крови и резкое снижение содержания гликогена в мышцах и особенно в печени [16] [433].

[16] Гистологическая картина, обнаруженная на обзорных препаратах печени крыс, которые получали пиридрол, аналогична наблюдаемой в контроле (см. сноску 14). Цитохимически выявляется незначительное содержание гликогена в гепатоцитах центральных и средних отделов долек. Количество ядрышек в гепатоцитах менее увеличено, чем у животных, получавших родозин, и сродство к пиронину большинства из них невысокое. Цитоплазма очень слабо пиронинофильна.

Под влиянием пиридрола уровень СЖК крови достоверно выше исходного, хотя использование их в качестве источника энергии снижено. Об этом, в частности, свидетельствует уменьшение йодного числа липидов печени и мышц до величин, характерных для действия препарата в покое. Избыток СЖК, как известно, способен оказать неблагоприятное действие на стабильность биологических мембран и сопряжение процессов окисления – фосфорилирования в мембранах митохондрий [451]. Кроме того, значительно увеличено содержание липидов в печени с одновременным уменьшением концентрации в ней фосфолипидов, что, очевидно, обусловлено активацией фосфолипазы A_2 (на фоне дэнергизации митохондрий), снижением функциональных возможностей ткани печени и наступлением жировой инфильтрации.

Таким образом, в отличие от родозина, вызывающего усиление мобилизации и использования липидов в качестве источников энергии при более экономном расходовании углеводных резервов организма, у животных, получавших пиридрол, активация липидного обмена сопровождается усилением расходования запасов гликогена и (возможно) нарушением белок-липидных взаимодействий во внутренней мембране митохондрий.

В опытах с введением пиридрола в такой же степени, как и в контроле, возросла доля свободного окисления, не связанного с фосфорилированием АДФ. В митохондриях скелетных мышц выявлено достоверное снижение величин Р/О, дыхательного контроля и оптической плотности взвеси митохондрий (табл. 18), что косвенно свидетельствует об увеличении проницаемости мембран митохондрий для протонов.

Судя по результатам электронно-микроскопических исследований (рис. 16) и определения оптической плотности взвеси митохондрий (табл. 18), пиридрол не препятствует нарушению структуры митохондрий скелетных мышц крыс, подвергнутых воздействию утомительной физической нагрузки. Напротив, препарат усугубляет описанные изменения ультраструктуры мышечных клеток: в большинстве активно функционирующих митохондрий число крист меньше, чем в контроле, часть из них подверглась лизису, сильнее выражено просветление матрикса, в ряде случаев отмечено разрушение наружных митохондриальных мембран.

Таким образом, влияние пиридрола на мышечную деятельность, особенно при длительных нагрузках, сопровождается истощением энергетических резервов организма и нарушением структурной целостности митохондрий скелетных мышц.

4.2. Влияние родозина и пиридрола на энергетический обмен головного мозга

Работоспособность организма лимитируется не только энергетическими ресурсами в работающих мышцах, но и состоянием метаболизма мозга. Поскольку в основе стимулирующего эффекта препаратов родиолы и пиридрола лежит их действие на ЦНС (см. гл. V), представляло интерес исследовать влияние родозина в сравнении с пиридролом на некоторые показатели энергетического обмена головного мозга крыс.

Введение крысам в состоянии относительного покоя родозина и пиридрола существенно не сказывалось на содержании в мозге отдельных компонентов адениловой системы (АТФ, АДФ, АМФ) и гликогена; наблюдалось снижение уровня КФ (статистически значимое лишь в опытах с пиридролом – на 8%) и повышение концентрации глюкозы (соответственно на 33 и 73%), что, по-видимому, обусловлено усилением захвата ее из крови (табл. 21, 22). Под влиянием пиридрола, кроме того, повышалось содержание в мозге лактата, что указывает на усиление этим препаратом гликолитических процессов.

При кратковременной мышечной работе (15 мин плавания) в головном мозге наблюдалась интенсификация энергетического метаболизма, однако соответствующие изменения значительно слабее выражены, чем в скелетных мышцах. Так, содержание АТФ+АДФ сохранялось в пределах колебаний, характерных для состояния покоя, снижение КФ составляло лишь 22% (в скелетных мышцах 44%). Судя по данным табл. 22, в ткани мозга усиливались гликолитические процессы, причем в качестве субстрата окисления использовалась главным образом глюкоза крови; гликоген мозга расходовался незначительно.

Аналогичная нагрузка, выполняемая на фоне действия родозина, как и в контрольной группе, характеризовалась активацией гликолитических процессов в головном мозге, однако работа протекала при лучшем сохранении баланса фосфатных макроэргов: содержание КФ после 15 мин плавания существенно не снижалось. В тех же условиях пиридрол не препятствовал снижению уровня КФ и статистически достоверно уменьшал концентрацию в мозге компонентов адениловой системы за счет АТФ (на 30%). На фореграмме регистрировалось значительное количество ИМФ [428].

Наиболее выраженные изменения в состоянии энергетического обмена мозга развивались при длительной мышечной работе (5 ч плавания).

Таблица 21

Влияние родозина и пиридрола на содержание фосфатных макроэргов (мкМ/г ткани) в головном мозге крыс при дозированной мышечной нагрузке (M±m; средние из 10–12 определений)

Условия опыта	КФ	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ/АДФ++АМФ	ДМ
			Контроль			
В покое	0,38±0,01	1,86±0,07	0,63±0,03	0,40±0,02	1,8	1,9
15 мин плавания	0,30±0,01	1,73±0,06	0,62±0,03	0,44±0,02	1,6	1,9
$p_ф$	0,000	0,17	0,84	0,17		
2 ч плавания	0,37±0,01	–	–	–	–	–
$p_ф$	0,38					
5 ч плавания	0,34±0,01	1,34±0,03	0,52±0,03	0,36±0,03	1,5	1,8
$p_ф$	0,002	0,000	0,017	0,28		
			Родозин			
В покое	0,35±0,02	1,81±0,11	0,58±0,04	0,34±0,03	1,9	1,8
$p_к$	0,13	0,69	0,32	0,11	–	–
15 мин плавания	0,39±0,01	1,72±0,07	0,61±0,05	0,40±0,01	1,7	1,8
$p_ф$	0,08	0,49	0,62	0,072		
$p_к$	0,000	0,32	0,84	0,11		
2 ч плавания	0,38±0,02	–	–	–	–	–
$p_ф$	0,24					
$p_к$	0,62					
5 ч плавания	0,37±0,01	1,85±0,09	0,58±0,02	0,39±0,04	1,9	2,0
$p_ф$	0,32	0,84	1,0	0,32		
$p_к$	0,10	0,000	0,12	0,61		
			Пиридрол			
В покое	0,34±0,01	1,82±0,05	0,63±0,05	0,42±0,02	1,7	1,9
$p_к$	0,001	0,62		0,49		
15 мин плавания	0,31±0,01	1,28±0,10	0,67±0,06	0,38±0,04	1,2	1,1
$p_ф$	0,06	0,000	0,62	0,36		
$p_к$	0,48	0,001	0,51	0,19		
5 ч плавания	0,30±0,01	1,30±0,08	0,56±0,03	0,46±0,05	1,2	1,8
$p_ф$	0,02	0,000	0,24	0,49		
$p_к$	0,007	0,62	0,32	0,10		

В ткани мозга крыс контрольной группы нарушался баланс расходования и ресинтеза фосфатных макроэргов в сторону их распада (табл. 21): концентрация КФ снижалась на 10%, АТФ – на 28%, АДФ – на 18%. В метаболизме мозга возрастал удельный вес анаэробных реакций, которые не в состоянии компенсировать расход энергетических ресурсов мозга: снижалось содержание гликогена (на 30%) и увеличивалась концентрация лактата (на 27%).

В митохондриях, выделенных из мозга крыс, которые плавали 5 ч, наблюдались отчетливое разобщение процессов окисления и фосфо-

Таблица 22

Влияние родозина и пиридрола на некоторые показатели углеводного обмена (мг%) в мозге крыс при дозированной мышечной нагрузке (M±m; средние из 10–15 наблюдений)

Условия опыта	Глюкоза	Гликоген	Лактат
Контроль			
В покое	41,4±1,5	68,3±1,5	29,8±1,3
15 мин плавания	63,0±3,4	57,9±1,1	36,6±1,9
$p_ф$	0,000	0,000	0,007
2 ч плавания	51,2±3,2	59,3±2,9	31,7±2,0
$p_ф$	0,005	0,005	0,42
5 ч плавания	57,9±2,2	48,2±2,4	37,0±1,7
$p_ф$	0,000	0,000	0,001
Родозин			
В покое	55,1±3,5	71,0±2,6	29,7±2,4
$p_к$	0,001	0,36	1,0
15 мин плавания	71,0±4,2	69,4±2,7	35,2±1,8
$p_ф$	0,002	0,69	0,087
$p_к$	0,14	0,000	0,62
2 ч плавания	72,0±3,5	71,0±3,2	32,6±1,6
$p_ф$	0,003	1,0	0,32
$p_к$	0,000	0,007	0,76
5 ч плавания	65,0±2,8	64,8±3,9	33,5±2,3
$p_ф$	0,05	0,19	0,27
$p_к$	0,06	0,001	0,24
Пиридрол			
В покое	71,5±4,4	69,7±3,9	34,3±1,4
$p_к$	0,000	0,76	0,032
15 мин плавания	79,0±3,1	61,6±3,4	37,6±2,3
$p_ф$	0,17	0,12	0,23
$p_к$	0,002	0,32	0,76
5 ч плавания	57,8±2,4	50,5±2,7	43,8±2,9
$p_ф$	0,007	0,000	0,003
$p_к$	0,76	0,55	0,005

рилирования (табл. 23), снижение активности НАД·H_2-дегидрогеназной и цитохромной систем. Уменьшение отношения Р/О за счет снижения эстерификации неорганического фосфата происходило как при использовании в качестве субстрата окисления смеси глутамата и малата, так и сукцината. Этот эффект, по-видимому, обусловлен повышением проницаемости мембран митохондрий для различных ионов, так как сопровождается снижением оптической плотности взвеси митохондрий. Нарушение транспорта ионов через митохондриальную

Таблица 23

Влияние родозина и пиридрола на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга крыс при длительной мышечной нагрузке (M±m; средние из 5–6 определений)

Условия опыта	Глутамат+малат			Сукцинат			Оптическая плотность взвеси митохондрий, ΔΣ/мг белка
	ΔP	ΔO	P/O	ΔP	ΔO	P/O	
	μA/мг белка			μA/мг белка			
Контроль							
В покое	2,02±0,29	1,02±0,11	1,94±0,08	1,58±0,12	1,00±0,09	1,59±0,14	0,430±0,02
5 ч плавани я	1,02±0,12	0,93±0,04	1,09±0,11	1,09±0,04	0,94±0,10	1,17±0,10	0,340±0,03
$p_ф$	0,004	0,43	0,000	0,001	0,69	0,037	0,031
Родозин							
В покое	1,85±0,24	1,02±0,07	1,81±0,17	1,52±0,14	0,93±0,18	1,71±0,10	0,470±0,02
$p_к$	0,69	1,0	0,50	0,77	0,77	0,50	0,20
5 ч плавания	2,03±0,21	1,13±0,10	1,83±0,06	1,80±0,10	1,01±0,08	1,79±0,09	0,420±0,02
$p_ф$	0,56	0,38	0,92	0,14	0,69	0,56	0,10
$p_к$	0,000	0,10	0,001	0,000	0,62	0,001	0,052
Пиридрол							
В покое	2,23±0,36	1,20±0,09	1,79±0,14	1,99±0,19	1,24±0,06	1,60±0,14	0,460±0,04
$p_к$	0,69	0,26	0,39	0,10	0,052	0,62	0,50
5 ч плавания	1,18±0,14	1,18±0,21	1,01±0,10	0,91±0,08	1,07±0,08	0,84±0,06	0,360±0,02
$p_ф$	0,022	0,59	0,001	0,000	0,12	0,001	0,052
$p_к$	0,39	0,26	0,56	0,073	0,34	0,02	0,56

мембрану, очевидно, приводит к изменению ионного гомеостаза в клетках, в результате чего нарушается регуляция внутриклеточного метаболизма.

Цитохимическое исследование ферментов тканевого дыхания в нейронах всех слоев коры и подкорковых ядер позволило выявить высокую активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромной системы, особенно во II, III и IV слое. При утомлении активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромной системы в нейронах коры снижалась, оставаясь почти нормальной в подкорковых образованиях.

При окраске срезов мозга толуидиновым синим по Нисслю в части пирамидных клеток коры имел место умеренный хроматолиз. Исчезновение нисслевской субстанции наиболее выражено около ядер, а в части клеток – и в местах отхождения дендритов. Картины, очень близкие описанным выше, но касающиеся характера распределения РНК в нейронах, наблюдались в коре при окраске препаратов метиленовым зеленым–пиронином по Браше.

Родозин способствовал сохранению энергетического потенциала мозга: содержание КФ, адениловых нуклеотидов и гликогена после 5 ч плавания сохранялось в пределах исходного фона. Стабилизация фосфатных макроэргов в мозге (как и в скелетных мышцах) под влиянием родозина, очевидно, обусловлена интенсификацией их окислительного ресинтеза. Действительно, родозин улучшал сопряжение транспорта электронов и трансформации энергии в макроэргические фосфатные соединения при использовании в качестве субстратов окисления α-кетоглутарата, смеси глутамата и малата, а также сукцината: потребление кислорода митохондриями и эстерификация минерального фосфата оставались в пределах исходного фона. Как и в скелетных мышцах, к концу работы оптическая плотность взвеси митохондрий мозга животных, получавших родозин, не отличалась от нормы, тогда как в контрольной группе она была достоверно ниже.

Очевидно, действие родозина на биоэнергетику мозга проявляется в лучшем сохранении структурной целостности митохондриальных мембран, более выраженном сопряжении процессов окисления и фосфорилирования, следствием чего является сохранение высокого энергетического потенциала мозга. Указанный эффект действия препарата способствует лучшему функционированию ЦНС, что, несомненно, приводит к повышению работоспособности организма.

В опытах in vitro салидрозид повышал сопряженность процессов окислительного фосфорилирования в набухших митохондриях из ткани мозга животных, плававших 5 ч. Однако это действие проявлялось лишь при использовании салидрозида в дозе, значительно превосходящей физиологическую (2 мг/кг). Очевидно, эффект "срочной адаптации", возникающий в организме при введении препаратов родиолы, опосредован через ЦНС (см. гл. VII), хотя нельзя исключить и прямого их влияния на регуляторные механизмы клетки.

В пользу этого предположения свидетельствуют также результаты исследования Л.Л. Фисановой влияния родозина на содержание катехоламинов в мозге крыс (по методу [317]) при дозированной нагрузке. После 5 ч плавания выявлено существенное снижение содержания в мозге норадреналина (с 0,49±0,008 до 0,36±0,006 мкг/г) и дофамина (с 3,9±0,05 до 3,0±0,05 мкг/г). Концентрации адреналина и диоксифенилаланина существенно не изменились. Введение животным перед плаванием родозина препятствовало изменению содержания катехоламинов в мозге.

В противоположность родозину пиридрол не оказывал положительного влияния на энергетический обмен мозга при длительной мышечной работе. Как и в контрольной группе, у крыс, получавших перед плаванием препарат, снижалось содержание в мозге гликогена, АТФ и особенно КФ (в большей степени, чем в контроле; $p<0,05$), а также отношение действующих масс адениловой системы. Значительно возрастали концентрация лактата и активность гексокиназы, что указывает на усиление процессов гликолиза. Наблюдалось существенное снижение интенсивности окислительного фосфорилирования и оптической плотности взвеси митохондрий. Убыль минерального фосфата при окислении смеси глутамата и малата происходила в такой же степени, как и в контроле, а при окислении сукцината – даже в большей.

Препарат не препятствовал угнетению активности исследованных окислительных ферментных систем, что находит подтверждение и при цитохимическом анализе: во всех слоях коры значительно снижена активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромной системы. При окраске срезов толуидиновым синим по Нисслю в подавляющем большинстве нейронов коры имели место различные формы хроматолиза, начиная от центрального и кончая тотальным (в части клеток ганглиозного слоя). В значительной степени нарушен также характер распределения РНК в цитоплазме описываемых клеток и резко снижена ее концентрация.

Таким образом, пиридрол при длительной интенсивной мышечной нагрузке усугубляет нарушение процессов биологического окисления мозга и способствует уменьшению генерации фосфатных макроэргов, что ухудшает снабжение ткани мозга энергией. По-видимому, в результате снижения эффективности дыхательного фосфорилирования происходит отмеченная выше компенсаторная активация гликолиза, направленная на покрытие энергетических потребностей мозга.

В опытах in vitro пиридрол в конечной концентрации 1:20 000 не влиял на изучаемые показатели тканевого дыхания. Это дает основание полагать, что действие его на энергетический обмен мозга носит опосредованный характер. По-видимому, вызываемые пиридролом повышение работоспособности и устранение явлений утомления обусловлены ослаблением активного тормозного процесса в центральной нервной системе, препятствующего истощению энергетических ресурсов мозга.

Резюмируя представленный материал, мы полагаем, что имеется принципиальное различие в действии пиридрола и препаратов родиолы на энергетическое обеспечение длительной мышечной деятельности, приводящей к утомлению. Пиридрол, повышая работоспособность, одновременно истощает энергетические резервы организма, в частности скелетных мышц и мозга. Биологически активные вещества родиолы, напротив, нормализуют обменные процессы, способствуя более экономному расходованию энергетических ресурсов и быстрому их ресинтезу, по-видимому, вследствие стабилизации ультраструктуры митохондрий. Улучшение энергетического обмена мышц и мозга под их влиянием, очевидно, обусловлено активацией окислительных процессов, сопряженных с фосфорилированием, более ранним использованием в качестве субстратов окисления не только углеводов, но и липидов.

4.3. Влияние родозина на некоторые показатели белкового обмена при дозированной мышечной нагрузке

Мышечная деятельность сопровождается общей интенсификацией белкового обмена, что проявляется преимущественно в активации тканевых протеолитических ферментов и повышении уровня небелкового азота (в основном за счет аминного азота аминокислот и пептидов), а также аммиака [396]. Состояние азотистого обмена зависит от баланса макроэргов, так как на пути превращения азотистых веществ в организме в анаболической и катаболической фазах имеется большое число эндергонических звеньев, связанных с затратой энергии. Как известно, непосредственным источником аммиака в скелетной мышце служит АМФ, который дезаминируется в инозинмонофосфат под действием аденилатдезаминазы. ИМФ может вновь превращаться в АМФ в ходе реакций, использующих аспартат и катализируемых аденилсукцинатсинтетазой и аденилсукциназой [309].

Поскольку препараты родиолы способствуют лучшему сохранению энергетического потенциала организма, представляло интерес изучить их влияние на состояние метаболизма белка при дозированной мышечной работе. Соответствующие исследования [24], выполненные на крысах, подвергнутых воздействию физической нагрузки различной длительности (плавание в течение 15 мин и 5 ч), показали, что на фоне действия родозина интенсификация белкового обмена

Таблица 24

Влияние родозина на некоторые показатели белкового обмена (мМ/г) скелетных мышц крыс при дозированной мышечной нагрузке (M±m; средние из 10–14 определений) [24]

Условия опыта	Общий азот	Остаточный азот	Аминный азот ($\times10^{-2}$)	Аммиак ($\times10^{-3}$)	Глутамин ($\times10^{-3}$)	Протеолиз ($\times10^{-2}$)
Контроль						
В покое	2,21±0,02	0,15±0,01	3,70±0,07	1,50±0,07	4,40±0,15	4,94±0,26
15 мин плавания	1,87±0,02	0,17±0,01	4,89±0,18	4,70±0,14	2,86±0,09	7,14±0,15
$p_ф$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5 ч плавания	2,10±0,03	0,17±0,01	5,19±0,01	5,30±0,14	3,57±0,17	6,47±0,12
$p_ф$	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Родозин						
В покое	2,20±0,01	0,14±0,01	3,75±0,19	1,43±0,11	4,50±0,16	4,64±0,17
$p_к$	0,84	0,20	0,52	0,62	0,76	0,32
15 мин плавания	2,08±0,02	0,16±0,01	4,26±0,11	3,43±0,16	3,57±0,07	6,19±0,28
$p_ф$	0,001	0,000	0,021	0,000	0,000	0,000
$p_к$	0,000	0,000	0,007	0,000	0,000	0,001
5 ч плавания	2,17±0,02	0,15±0,01	4,33±0,07	3,21±0,09	4,34±0,13	4,47±0,1
$p_ф$	0,11	0,000	0,011	0,000	0,54	0,52
$p_к$	0,17	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000

(как следствие мышечной работы) выражена в меньшей степени, чем у животных контрольной группы (табл. 24). Так, при кратковременной интенсивной мышечной нагрузке, которая характеризуется наиболее значительными изменениями белкового обмена, родозин препятствовал снижению уровня общего азота и азота глутамина, увеличению остаточного, аминного азота, азота аммиака и протеолитической активности мышц.

Длительная мышечная нагрузка (плавание в течение 5 ч) после предварительного введения родозина протекала при менее выраженном, чем в контроле, увеличении содержания остаточного, аминного азота, азота аммиака мышц и меньшей активации глутаминазы, аденозиндезаминазы, 5-нуклеотидазы; общий азот и азот глутамина мышц достигал исходных величин.

4.4. Влияние препаратов родиолы и пиридрола на процессы восстановления пластического обмена при истощающей физической нагрузке

Изучение влияния препаратов родиолы на мышечную работоспособность при выполнении нагрузок различной интенсивности и длительности и анализ происходящих при этом изменений энергетичес-

кого обмена указывают на определенную корреляцию между эффективностью препаратов и характером нагрузки. Наиболее четкий положительный результат наблюдается при длительных физических нагрузках, вызывающих утомление: повышается работоспособность в результате оптимизации энергетического метаболизма и укорачивается восстановительный период.

Известно, что систематическая мышечная работа до полного утомления неизбежно приводит к функциональному и структурному истощению организма и снижению его работоспособности. В тканях преобладают процессы распада и деструкции, усиливаемые лизосомальными ферментами, которые активируются и выходят в цитоплазму под влиянием образующихся гидроперекисей липидов [320–322]. Мышечная деятельность в этих условиях сопровождается глубоким нарушением аэробных процессов в мышце – частичным разобщением дыхания и фосфорилирования, резким падением активности ряда аэробных ферментных систем митохондрий, вторичной вспышкой анаэробных процессов. Баланс макроэргов резко нарушен, и вследствие преобладания расщепления АТФ над ее ресинтезом наблюдается снижение содержания АТФ. Можно полагать, что сдвиги в энергетическом обмене при истощающей мышечной нагрузке являются причиной угнетения процесса аминоацилирования тРНК и дестабилизации полисом с высвобождением высокополимерных РНК.

Восстановление нарушенного равновесия обменных процессов после прекращения истощающей работы протекает крайне замедленно и с малой интенсивностью. Это относится в первую очередь к энергетическим ресурсам и является немаловажным обстоятельством, поскольку состояние энергетики мышечной ткани отражается на скорости процессов ресинтеза различных ферментных и структурных белков, разрушенных в период интенсивного функционирования клеточных структур мышц [318, 319]. Именно в период восстановления в клетках происходит наиболее выраженная активация генетического аппарата, обеспечивающего синтез белков, которые обусловливают развитие адаптации организма к физическим нагрузкам [322].

Биохимическая перестройка, начавшаяся во время работы, получает окончательное завершение лишь в период отдыха. Метаболизм клетки нормализуется. В цитоплазме начинает преобладать содержание аминоацилированных тРНК и высокополимерных РНК в составе

белоксинтезирующих структур, следствием чего является активация РНК- и белоксинтезирующих реакций [66].

Эффективность восстановительных процессов в организме всецело определяется продолжительностью и характером мышечной деятельности. После скоростных упражнений процессы реституции протекают значительно быстрее, чем после длительной мышечной работы (на выносливость), и, соответственно, фаза восстановления в последнем случае более продолжительна [544, 545].

При физиологических нагрузках, не приводящих к глубокому утомлению и истощению, в период отдыха после работы процессы ресинтеза приобретают явный перевес и происходит не только восстановление затраченного, но и сверхвосстановление. Эта закономерность, известная как закон суперкомпенсации, стала предметом исследований Г.В. Фольборта [508], установившего, что охранительное торможение, заложенное в самой нервной клетке и возникающее задолго до истощения, не только ограждает нервную клетку от функционального разрушения, но и стимулирует восстановительные процессы в ней. Утомление и связанные с ним биохимические и функциональные изменения создают предпосылки для процессов восстановления и дальнейшего повышения работоспособности организма.

Окончание работы сопровождается фазовыми изменениями работоспособности и состояния различных систем организма [68]. В мышце вначале происходит восстановление энергетических и пластических ресурсов до уровня, превосходящего исходный, и лишь затем – возвращение к норме. Наличие фазовых состояний во время отдыха показано в отношении лактата [395], гликогена [550], креатинфосфата, мышечных белков, активности АТФ-азы, лактатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы [159, 521–524, 647]. При этом белковый обмен характеризуется в восстановительном периоде после мышечной работы одновременным усилием двух противоположных процессов – синтеза и деградации белка [271].

Таким образом, в настоящее время общепринятым является представление о трех кардинальных состояниях организма – покое, деятельности и отдыхе. Первое характеризуется равновесием между функциональным и пластическим метаболизмом, второе – превалированием функционального и некоторым угнетением пластического обмена, третье – превалированием пластического обмена. В основе же этих соотношений лежит в конечном итоге конкуренция за пути

использования АТФ. Состояние отдыха принципиально отлично от состояния покоя. Именно в период отдыха происходит суперкомпенсация энергетического потенциала организма, в частности содержания гликогена в мышцах и печени, а также эффективности продукции АТФ в митохондриях [525], усиление синтеза структурных и энзиматических белков, повышение ферментативной активности тканей и совершенствование регуляторных механизмов. Повторная физическая работа, выполненная после отдыха, недостаточного для полного восстановления нарушенных обменных процессов, вызывает дальнейшее углубление функционального истощения.

Представленные данные побудили нас совместно с Л.В. Адамчук [1–4, 417, 419] исследовать влияние препаратов родиолы и пиридрола на некоторые показатели нуклеинового, белкового и энергетического обмена в скелетных мышцах крыс в период отдыха после истощающей физической нагрузки.

Животные контрольной группы плавали в течение 6 дней (2 раза в день до утомления с перерывом между плаваниями в 30 мин) при температуре воды в аквариуме 28–32 °С. Утомление определяли по их общей реакции (тяжелое дыхание, нежелание цепляться за протянутые предметы, вялость, малая подвижность). Поскольку крысы данной массы способны плавать без перерыва 10–14 ч, для ускорения развития утомления к хвосту привязывали груз, составляющий 7% массы животного. В этих условиях утомление крыс в первый день наступало через 2–4, реже через 5 ч и в последний, 6-й день – через 20–50 мин. К этому сроку у подопытных животных наблюдались закономерное снижение массы тела, значительная инволюция тимуса (на 33%), селезенки (на 14%) и надпочечников (на 15%), а также появление трофических язв и кровоизлияний в слизистой желудка, что характерно для фазы истощения стресса при воздействии на организм неблагоприятных факторов внешней среды [620].

Препараты вводили подкожно ежедневно в течение 6 дней непосредственно перед плаванием в следующих дозах: родозин – 1 мл/кг, *n*-тирозол – 5 мг/кг, салидрозид – 20 мг/кг, пиридрол – 1 мг/кг. Крысам контрольной группы инъецировали соответствующий объем дистиллированной воды.

В мышцах нижних конечностей определяли активность цитоплазматических аминоацил-тРНК-синтетаз, катализирующих первые этапы биосинтеза белка, и протеолитических ферментов, содержание ос-

Таблица 25

Активность аминоацил-тРНК-синтетаз, протеолиз, содержание общего белка ДНК и РНК в мышцах крыс через сутки отдыха после истощающей физическойработы на фоне введения препаратов родиолы и пиридрола (M±m; средние из 10–22 опытов)

Условия опыта	Аминоацил-тРНК-синтетаза*	Протеолиз, мМ/гN ($\times10^{-2}$)	Общий белок, мг/г	ДНК, мг/г	РНК, мг/г
В покое	0,04±0,005	5,2±0,29	202±7	0,6±0,03	4,4±0,15
Истощающая работа	0,04±0,006	9,3±0,41	159±4	0,5±0,04	3,5±0,13
$p_ф$	0,52	0,000	0,000	0,34	0,001
Работа + родозин	0,13±0,009	10,5±0,64	303±9	0,7±0,08	6,1±0,13
$p_к$	0,000	0,092	0,000	0,15	0,000
Работа + салидрозид	0,08±0,009	12,6±0,73	319±25	0,7±0,16	5,4±0,16
$p_к$	0,001	0,001	0,000	0,38	0,000
Работа + *n*-тирозол	0,10±0,010	12,9±0,96	267±9	0,6±0,07	5,3±0,31
$p_к$	0,000	0,004	0,000	0,62	0,000
Работа + пиридрол	0,03±0,006	4,4±1,01	119±7	0,7±0,14	3,4±0,40
$p_к$	0,56	0,000	0,000	0,38	0,76

* В мкМ гидроксаматов/мг белка·ч.

таточного азота, общего белка, РНК и ДНК, АТФ, АДФ и АМФ, количество свободных аминокислот.

Как видно их табл. 25, через сутки после окончания систематической мышечной деятельности до состояния утомления наблюдается глубокое истощение белковых ресурсов мышечной ткани: содержание общего белка снижено по сравнению с нормой на 21% с одновременным усилением протеолиза на 77%. Изменения активности аминоацил-тРНК-синтетаз несущественны по сравнению с исходными величинами. Очевидно, ферментные системы, ответственные за ресинтез белковых молекул, в том числе аминоацил-тРНК-синтетазы, даже за сутки отдыха не в состоянии восстановить изношенные в период интенсивного функционирования белковые структуры мышц.

Пиридрол в дозе 1 мг/кг не влиял на активность аминоацил-тРНК-синтетаз. Однако препарат значительно тормозил активность катепсинов, особенно процессы ресинтеза белка; в результате количество мышечных белков снижалось в большей степени (на 25%), чем в контрольной группе – в условиях истощения, наступающего при утомительной физической работе. Очевидно, эти изменения вызваны необратимым процессом деструкции и распада белковых структур, который продолжается и в период отдыха после работы.

При введении препаратов родиолы происходило более выраженное, чем в контроле, усиление протеолитической активности мышц,

которое по сравнению с фоновыми данными составляло 201% для родозина, 242% – для салидрозида и 247% – для *п*-тирозола. Тем не менее баланс белкового обмена сдвинут в сторону процессов ресинтеза, что приводит к суперкомпенсации мышечных белков (на 32–58%). Параллельно отмечена значительная активация аминоацил-тРНК-синтетаз (в 2–3 раза). Корреляция между содержанием мышечных белков и активностью протеиназ существенна: коэффициент корреляции r для родозина, салидрозида и *п*-тирозола соответственно равен +0,76, +0,92 и +0,86 при $p<0{,}01–0{,}001$.

Отмеченный феномен сверхвосстановления белкового дефицита на фоне усиленного протеолиза можно объяснить исходя из принципа отрицательной обратной связи между генетическим аппаратом и физиологической функцией клетки [318, 319, 324]. Усиление функции стимулирует распад белковых структур клетки и накопление продуктов их распада (пептиды и аминокислоты), которые, выполняя роль метаболитов-эффекторов, инактивируют репрессоры и стимулируют деятельность генетического аппарата, а тем самым синтез белка и нуклеиновых кислот.

Проявление принципа обратной связи между генетическим аппаратом и функцией в условиях введения препаратов родиолы выражалось также усилением накопления в мышцах нуклеиновых кислот, в первую очередь РНК, вследствие индуцирующего влияния метаболитов изнашивания. Количество мышечных РНК, значительно пониженное в результате утомительной физической работы (на 21%), при введении родозина, салидрозида и *п*-тирозола не только нормализовалось, но и превышало значение исходных величин (соответственно на 37; 21 и 18%), что коррелирует с повышением уровня белков мышц (r равен +0,85, +0,62 и +0,89 соответственно при $p<0{,}02–0{,}001$).

Увеличение содержания в ткани нуклеиновых кислот может отражать как интенсификацию синтеза, так и резкое замедление их разрушения. Однако в рассматриваемом случае оно указывает на активацию анаболических процессов, поскольку наблюдается на фоне усиления протеосинтеза при участии информационной, рибосомальной и транспортной РНК. Для успешного протекания белкового синтеза на всех ступенях необходимы постоянное возобновление РНК взамен разрушенных, интенсивный их ресинтез, при этом тем больший, чем напряженнее идет синтез белковых молекул.

Инъекция пиридрола сопровождалась снижением количества РНК до величин, характерных для контрольной группы (истощающая физическая работа). Это соответствующим образом отразилось на течении процессов белкового синтеза в восстановительный период. Судя по отношению РНК/ДНК, синтез РНК при введении пиридрола протекал крайне замедленно.

Содержание ДНК в мышечной ткани существенно не менялось как при истощающей физической нагрузке, так и на фоне дополнительного введения исследуемых препаратов. По-видимому, этот показатель или совсем не менялся в условиях наших экспериментов, или уровень ДНК восстанавливался в течение суток после окончания работы. Коэффициент РНК/ДНК мало отражает количественные изменения нуклеиновых кислот, происходящие в тканях, так как на его величину влияют статистически недостоверные колебания содержания ДНК.

Известно, что для благоприятного течения эндергонических процессов биосинтеза белков и нуклеиновых кислот необходим непрерывный приток энергии в форме АТФ. Поскольку запасы АТФ в мышцах невелики, в период работы их энергетическая мощность используется главным образом для функциональных целей, обеспечивая все возрастающие энергетические затраты. Снижение или прекращение функциональной активности (мышечной деятельности) сразу же уменьшает расходование АТФ, и концентрация его в клетках возрастает. Это приводит к сокращению митохондриальных мембран и существенному повышению степени сопряженности процессов дыхания и фосфорилирования. В этих условиях генерирование АТФ увеличивается как за счет легко окисляемых субстратов, накапливающихся во время мышечной деятельности (лактат, пируват, сукцинат), так и в результате интенсивного окисления липидов и свободных жирных кислот, являющихся основными источниками энергии в процессе реституции и дающих наибольший выход энергии, которая аккумулируется в форме АТФ [546]. Ресинтез АТФ в период отдыха является необходимым условием энергетического обеспечения интенсификации пластических процессов.

Наши данные (табл. 26) показывают, что в мышцах крыс, отдыхавших сутки после окончания истощающей мышечной деятельности, процессы ресинтеза АТФ протекали более интенсивно, чем у интактных животных, о чем можно судить по увеличенному коэффициенту

Таблица 26

Содержание анилиновой системы и ее компонентов в мышцах крыс через сутки отдыха после истощающей физической работы на фоне введения препаратов родиолы и пиридрола, мкМ/г (M±m; средние из 6–12 опытов)

Условия опыта	АТФ	АДФ	АМФ	Адениловая система	АТФ/АДФ
В покое	4,46±0,10	0,87±0,06	0,44±0,070	5,77±0,15	5,1
Истощающая работа	3,97±0,17	0,70±0,02	0,46±0,05	5,13±0,22	5,7
$p_ф$	0,024	0,023	0,84	0,32	
Работа + родозин	5,17±0,12	0,73±0,08	0,59±0,04	6,49±0,19	7,1
$p_к$	0,000	0,69	0,062	0,021	
Работа + салидрозид	4,89±0,06	0,61±0,06	0,56±0,03	6,06±0,12	8,0
$p_к$	0,000	0,38	0,12	0,002	
Работа + *п*-тирозол	5,21±0,26	0,86±0,08	0,42±0,15	6,59±0,37	6,0
$p_к$	0,002	0,081	0,76	0,005	
Работа + пиридрол	3,38±0,23	0,78±0,18	0,31±0,08	4,30±0,27	4,3
$p_к$	0,072	0,62	0,12	0,034	

АТФ/АДФ. Однако содержание АТФ остается пониженным, по-видимому, в результате интенсивного его использования на восстановительные процессы в мышечной ткани, а также замедления реанимирования адениловой системы. Не исключено также, что инозинмонофосфат, образовавшийся в условиях истощающей мышечной работы путем дезаминирования адениловой кислоты, подвергается дальнейшему расщеплению и выводится из обмена макроэргов, уменьшая тем самым мощность адениловой системы.

Энергетическая обеспеченность мышц в восстановительный период, сниженная после истощающей физической нагрузки, значительно улучшается на фоне применения препаратов родиолы. Содержание АТФ и суммарное содержание АТФ, АДФ и АМФ, характеризующее общую емкость адениловой системы, повышаются не только по сравнению с контролем (истощающая мышечная работа), но и по сравнению с фоновыми величинами. Уровень АДФ достоверно повышен лишь в опытах с *п*-тирозолом, тогда как интенсивность ресинтеза, судя по коэффициенту АТФ/АДФ, оказывается высокой только в условиях применения родозина и салидрозида.

Таким образом, курсовое введение родозина, салидрозида и *п*-тирозола благоприятно сказывается на процессах реституции пластического обмена после прекращения истощающей мышечной деятельности. В этих условиях происходят активация аминоацил-тРНК-синтетаз, повышение содержания РНК, интенсификация ресинтеза АТФ.

Все это, вместе взятое, приводит к суперкомпенсации мышечных белков, несмотря на значительный их распад.

Введение пиридрола вызывало снижение величины АТФ до значений, характерных для животных контрольной группы, при этом ресинтез АТФ происходил медленнее, чем в контрольной группе. Следовательно, пиридрол вызывает стойкое нарушение пластического обмена – распад белковых сократительных, энергообразующих и других структур миофибрилл, что проявилось в продолжающемся даже через сутки отдыха снижении содержания мышечных белков и рибонуклеиновых кислот. Подобная ситуация усугубляется, а возможно, и складывается вследствие того, что ресинтез АТФ происходит крайне медленно и не в состоянии удовлетворить возросшие в период реституции потребности пластического обмена. В свою очередь, снижение ресинтеза АТФ, вероятно, обусловлено нарушением структуры митохондрий, сходным с тем, что наблюдается при утомлении. Отрицательный эффект пиридрола на состояние пластического и энергетического обмена в мышечной ткани при четко выраженном увеличении работоспособности отчасти обусловлен вызываемым препаратом стимулированием адренергических механизмов срочной мобилизации энергетических ресурсов организма.

Общеизвестно значение концентрации свободных аминокислот в тканях для процессов протеосинтеза. Преобладающими компонентами аминокислотного фонда животных тканей являются глутамат, аспартат, глицин и аланин. Глутамат занимает центральное место в азотистом обмене организма. Через него проходит не менее половины катаболизируемого белкового азота. В наших опытах истощающая физическая работа сопровождалась снижением содержания глутамата в скелетных мышцах более чем вдвое (табл. 27). Препараты родиолы вызывали эффект суперкомпенсации: уровень глутамата становился в среднем на 30% выше, чем в покое, и почти в 3 раза выше, чем в контроле. Инъекция пиридрола вызывала лишь небольшое повышение содержания глутамата (на 20%) по сравнению с контрольной группой.

Резкое снижение концентрации глутамата в условиях истощения, сохраняющееся даже через сутки восстановительного периода, очевидно, объясняется усиленным расходованием его в цикле Кребса и оттоком из мышечной ткани на фоне замедления синтеза из α-кетоглутарата. Недостаток глутамата и нехватка макроэргов в этих услови-

ях также снижают скорость инактивации аммиака и образования глутамина в реакциях прямого амидирования глутамата или переамидирования, требующих присутствия АТФ. Родозин, салидрозид и *n*-тирозол благотворно влияли на течение энергетического обмена в период отдыха и способствовали интенсификации синтетических процессов. Это выражалось в увеличении содержания глутамата и глутамина в мышцах, создании значительных запасов глутамата, необходимых для возросших нужд пластического обмена в восстановительный период в фазе суперкомпенсации, и ускорении процессов связывания аммиака.

Система аспартат – аспарагин также выполняет защитную функцию в тканях, предохраняя их от образования токсических концентраций аммиака [142]. Мы наблюдали повышение содержания аспартата как при истощающей нагрузке, так и на фоне введения родозина, салидрозида, *n*-тирозола (соответственно на 20, 49, 47 и 27%); концентрация аспарагина в этих условиях существенно не изменялась. Инъекция пиридрола вызывала понижение количества аспартата (на 38%) по сравнению с исходной величиной при одновременном увеличении (на 50%) содержания аспарагина. По-видимому, система аспартат – аспарагин осуществляет аварийный механизм устранения аммиака из мышечной ткани, когда возможности системы глутамат – глутамин оказываются недостаточными.

Обращает на себя внимание закономерное повышение уровня цистеина на фоне применения препаратов родиолы, что вполне согласуется с ролью цистеина в качестве активатора протеолиза.

Как известно, гистидин, подобно дипептидам мышц – ансерину и карнозину, способен повышать работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата [33], аргинин же является для растущих крыс незаменимой аминокислотой [615]. В этой связи воздействие истощающей физической работы, вызывающее снижение уровня этих аминокислот в мышцах, следует считать неблагоприятным. Препараты родиолы положительно влияют на обмен аргинина и гистидина, способствуя их накоплению (в 3–4 раза большему, чем в контрольной группе). Увеличение баланса лейцин+изолейцин, по-видимому, можно объяснить тем, что лейцин является аллостерическим ингибитором дегидрогеназы глутаминовой кислоты, диссоциирующим молекулу фермента на 4 субъединицы, а изолейцин инактивирует L-треониндезаминазу [47].

Таблица 27

Содержание свободных аминокислот (мг/г) в мышцах крыс через сутки отдыха после истощающей физической работы на фоне введения препаратов родиолы и пиридрола (M±m; средние из 6 опытов)

Условия опыта	Цистеин ($\times 10^{-2}$)	Глутамин	Аспарагин	Гистидин ($\times 10^{-2}$)	Аспартат ($\times 10^{-2}$)	Аргинин ($\times 10^{-2}$)	Глутамат ($\times 10^{-2}$)	Тирозин ($\times 10^{-2}$)	Лейцин+ изолейцин ($\times 10^{-2}$)
В покое	5,4±0,6	0,194±0,01	0,260±0,01	7,7±0,9	26,8±0,7	7,5±0,4	27,3±0,4	6,5±0,3	12,7±0,6
Истощающая работа	4,6±0,4	0,092±0,01	0,245±0,01	2,5±0,1	32,2±0,9	4,0±0,2	12,1±0,7	11,1±0,5	11,3±0,7
$p_ф$	0,28	0,000	0,48	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,16
Работа + родозин	7,3±0,3	0,44±0,03	0,224±0,03	7,6±0,6	39,9±4,4	23,5±0,7	35,3±1,6	11,8±0,3	16,3±1,2
$p_к$	0,001	0,000	0,54	0,000	0,12	0,000	0,000	0,37	0,001
Работа + салидрозид	7,4±0,4	0,46±0,02	0,250±0,03	7,9±0,4	39,5±4,8	23,2±0,9	34,6±3,6	12,0±0,3	16,2±0,4
$p_к$	0,001	0,000	0,58	0,000	0,15	0,000	0,000	0,16	0,000
Работа + *п*-тирозол	8,3±0,2	0,45±0,04	0,279±0,04	8,5±0,5	34,2±2,8	24,2±0,8	35,8±1,7	11,4±0,5	16,4±0,8
$p_к$	0,000	0,000	0,36	0,000	0,48	0,000	0,000	0,37	0,001
Работа + пиридрол	4,1±0,3	0,040±0,01	0,393±0,02	2,7±0,2	16,6±0,2	6,0±0,2	16,5±0,1	3,7±0,1	31,6±2,6
$p_к$	0,92	0,001	0,001	0,36	0,000	0,001	0,001	0,000	0,000

Таблица 28

Влияние тренировки и препаратов родиолы на мышечную деятельность

Препараты родиолы	Тренировка
Усиление ресинтеза АТФ и КФ	Усиление ресинтеза АТФ и КФ
Увеличение содержания гликогена в мышцах, печени, мозге	Повышение активности ключевых ферментов гликолиза в мышцах – гексокиназы, фосфо-фруктокиназы, пируватдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы
Менее выраженное увеличение содержания лактата и пирувата в крови	Менее выраженное увеличение содержания лактата и пирувата в крови
Повышение активности окислительных ферментов – НАД·H_2-дегидрогеназной, сукцинатдегидрогеназной и цитохромной систем	Повышение активности окислительных ферментов – каталазы, НАД·H_2-дегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы
Активация протеолитических ферментов	Активация протеолитических ферментов
Активация аминоацил-РНК-синтетаз	Активация аминоацил-РНК-синтетаз
Увеличение содержания мышечных белков	Увеличение содержания белкового азота
Накопление РНК в скелетных мышцах	Накопление РНК в скелетных мышцах
Более ранняя интенсификация липидного обмена – повышение общего количества липидов, их йодного числа, фосфолипидов, СЖК, повышение липолитической активности	Более ранняя интенсификация липидного обмена – повышение общего количества липидов, их йодного числа, фосфолипидов, СЖК, активация липаз, ферментов окисления и транспорта СЖК
Лучшее сохранение структурной целостности митохондриальных мембран	Возрастание устойчивости митохондрий к набуханию, увеличение плотности митохондрий и содержания в них белка

Таким образом, энергетическая обеспеченность процессов внутриклеточного образования аминокислот и активного транспорта извне при введении родозина, салидрозида и *n*-тирозола способствует их значительному накоплению, несмотря на интенсивное потребление аминокислот и их амидов в реакциях метаболизма, что создает благоприятные условия для течения энергетических и пластических процессов в фазе суперкомпенсации.

Пиридрол в аналогичных условиях снижал содержание в мышцах белков, РНК, АТФ и некоторых свободных аминокислот: гистидина, глутамина, аспартата, тирозина.

Суммируя представленный материал по изучению биохимического механизма стимулирующего действия препаратов родиолы, мы полагаем, что они способствуют лучшей адаптации мышечной ткани к

неблагоприятным условиям ее функционирования и вызывают изменения, подобные тем, что возникают в условиях тренировочного режима физической нагрузки.

Для иллюстрации этого положения в табл. 28 сопоставлены биохимические изменения, наблюдаемые при мышечной деятельности, выполняемой тренированными животными и на фоне профилактического введения препаратов родиолы [420].

Глава V

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ РОДИОЛЫ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Экспериментальные и клинико-физиологические исследования, выполненные в нашей лаборатории [156, 157, 290, 291, 423], выявили сходство в действии препаратов родиолы, элеутерококка, женьшеня и левзеи на функциональное состояние головного и спинного мозга.

В хронических опытах на 47 кроликах с вживленными электродами Т.Ф. Марина и Л.П. Алексеева [294, 295] исследовали влияние экстракта родиолы, родозина и салидрозида на фоновую биоэлектрическую активность сенсомоторной и затылочной областей коры головного мозга, а также на реакцию активации, получаемую в ответ на раздражение седалищного нерва или звуковое раздражение, и усвоение ритма световых мельканий.

Все изученные препараты родиолы оказывали однотипное действие на электроэнцефалограмму, которое в значительной мере зависело от состояния фоновой активности коры. В большинстве опытов фоновая электрокортикограмма интактных животных характеризовалась "ритмом покоя", и лишь у некоторых кроликов наблюдались либо десинхронизация, либо чередование участков десинхронизации с участками "ритма покоя".

Действие препаратов родиолы более отчетливо проявлялось при первом типе биоэлектрической активности. Через 15–30 мин после подкожного и через 5–10 мин после внутривенного введения препаратов наступала активация ЭЭГ: исчезали высокоамплитудные медленные колебания и сонные веретена; в зрительных областях коры появлялся синхронизированный ритм частотой 5–6 Гц, в сенсомоторных – низкоамплитудная быстрая активность. Аналогичное усиление спонтанной биоэлектрической активности выявлено и в подкорковых структурах – хвостатых ядрах, миндалине, дорсальном гиппокампе, переднем и заднем гипоталамусе, неспецифических ядрах таламуса,

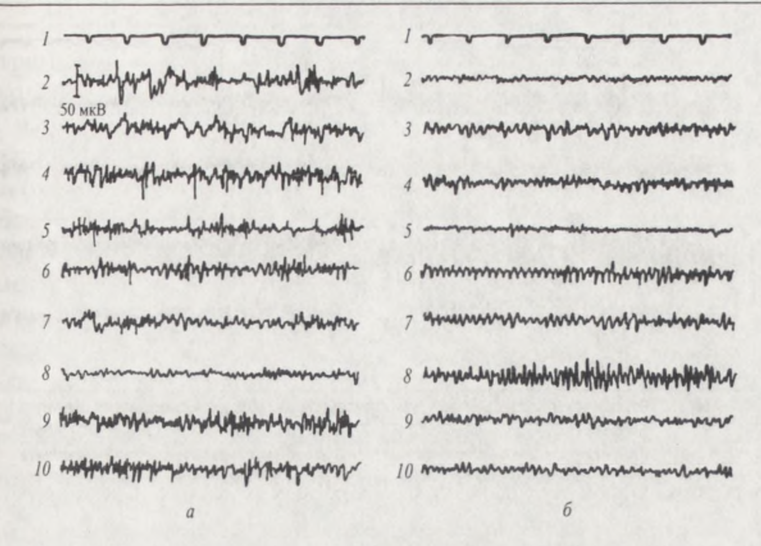


Рис. 17. Влияние салидрозида (4 мг/кг внутривенно) на ЭЭГ кролика: *а* – до введения; *б* – через 15 мин после введения препарата. Сверху вниз: *1* – отметка времени; *2, 3* – сенсомоторная и зрительная области коры; *4* – хвостатое ядро; *5* – миндалина; *6* – ретикулярная формация среднего мозга; *7* – неспецифические ядра таламуса; *8–10* – передний, задний и латеральный гипоталамус

ретикулярной формации среднего мозга (рис. 17). При этом в большинстве подкорковых структур обнаружен Θ-ритм частотой 5– 7 Гц. Полагают, что пейсмекером Θ-ритма являются ядра перегородки, а местом генерализации служит лимбическая система. Очевидно, выраженность этого ритма после введения препаратов родиолы свидетельствует об активации функций лимбической системы. Появление такого ритма – ЭЭГ-показатель максимальной готовности мозга к реагированию на афферентный сигнал.

Как правило, препараты родиолы вызывали не непрерывную активацию (что характерно для действия фенамина и пиридрола), а чередование участков ЭЭГ-активации с отдельными группами более медленных волн и редуцированных веретен в течение 45–60 мин. У животных с исходным активным фоном действие родозина и салидрозида проявлялось слабее и характеризовалось укорочением или исчезновением участков "ритма покоя" и учащением низкоамплитудной синхронизированной ритмики в зрительных областях коры.

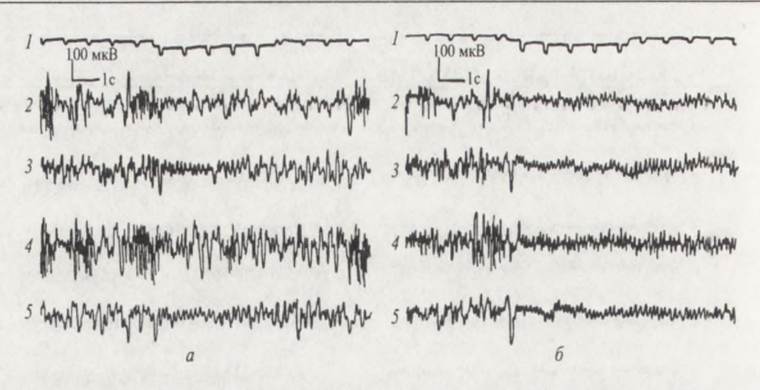


Рис. 18. Влияние салидрозида (4 мг/кг внутривенно) на реакцию активации, вызванную электрическим раздражением седалищного нерва: *а* – до введения; *б* – через 10 мин после введения препарата. Сверху вниз: *1* – отметка времени; *2,4* – правая и левая сенсомоторные; *3,5* – правая и левая затылочные области коры

Активирующее действие препаратов родиолы на фоновую биоэлектрическую активность сопровождалось изменениями функциональных проб, свидетельствующими о повышении возбудимости и лабильности нервных клеток головного мозга: усиливалась и удлинялась реакция ЭЭГ-активации в ответ на электро- и фоностимуляцию без сдвига порога раздражения (рис. 18); улучшалась реакция следования ритму световых мельканий, что проявлялось в увеличении индекса усвоения, небольшом расширении диапазона усваиваемых частот, в иррадиации реакции следования на сенсомоторные области коры.

Таким образом, препараты родиолы вызывают превалирование возбудительного процесса в коре головного мозга, повышают возбудимость и лабильность нервных клеток.

Наиболее четко указанные изменения ЭЭГ выражены при введении кроликам 0,2 мл/кг родозина и 2 мг/кг салидрозида. Увеличение дозы родозина до 1–2 мл/кг и салидрозида до 10–20 мг/кг не только не сопровождалось усилением десинхронизирующего эффекта, а влекло за собой появление медленной активности с уменьшением реакции ЭЭГ-активации в ответ на электро- и фоностимуляцию и ухудшением реакции следования. Подобные сдвиги ЭЭГ-показателей соответствуют тормозному состоянию исследуемых структур мозга.

Препараты родиолы не предотвращали и не прерывали депримирующего влияния на электрокортикограмму хлоралгидрата (75 мг/кг

внутривенно) и барбитал-натрия (100 мг/кг внутривенно), а лишь несколько уменьшали его интенсивность и способствовали более скорой нормализации ЭЭГ. Они уменьшали степень и длительность синхронизирующего действия центрального м-холинолитика бензацина (0,1 мг/кг внутривенно).

Введение салидрозида в боковые желудочки головного мозга вызывало изменения ЭЭГ, аналогичные вышеописанным, при значительно меньших дозах препарата: 0,2–0,4 мг/кг проявляли десинхронизирующий эффект; 0,8–1,0 мг/кг в части опытов вызывали проявление медленной высокоамплитудной активности. Эти результаты свидетельствуют о наличии у салидрозида прямого центрального действия.

Для выяснения вопроса, с каким отделом головного мозга связаны ЭЭГ-эффекты препаратов родиолы, исследовано влияние родозина и салидрозида на биоэлектрическую активность коры головного мозга при различной степени изоляции ее стволовых структур [291].

Перерезки мозга кроликов производились на следующих уровнях: между первым и вторым шейными позвонками (препарат "encephale isole"), тригеминальном (каудальнее задних бугров четверохолмия и тотчас перед выходом тройничных нервов), межколликулярном (между буграми четверохолмия, впереди варолиева моста), премезенцефалическом (впереди передних бугров четверохолмия и тотчас позади мамиллярных тел).

Активирующий эффект препаратов родиолы на электрокортикограмму сохранялся на препарате "encephale isole", исключающем всю периферическую импульсацию, кроме трех пар черепно-мозговых нервов, но выражен был слабее, чем у животных с интактным мозгом: активация фоновой биоэлектрической активности наблюдалась в 57%, усиление ответной реакции на звуковое раздражение – в 50% и улучшение реакции следования – в 33% опытов. У интактных животных перечисленные изменения ЭКоГ зарегистрированы соответственно в 78; 87 и 100% опытов.

На препарате мозга с тригеминальным сечением, для которого характерна реакция активации на ЭКоГ вследствие разобщения коры с синхронизирующими механизмами каудального отдела ретикулярной формации, отчетливо проявлялся синхронизирующий эффект больших доз родозина (1 мл/кг) и салидрозида (10 мг/кг).

При межколликулярном сечении ("cerveau isole"), разобщающем кору с каудальными отделами ретикулярной формации и характеризу-

ющемся наличием на ЭКоГ медленных волн различной амплитуды, которые чередуются с веретенами, препараты родиолы либо не оказывали активирующего влияния на биоэлектрическую активность коры, либо способствовали появлению коротких участков Θ-ритма (частотой 4–5 Гц) в теменных и затылочных областях коры, незначительному улучшению реакции следования, наслоению частого ритма на высокоамплитудные медленные волны. Синхронизирующий эффект больших доз проявлялся при этом уровне сечения достаточно отчетливо в виде еще большего замедления ритма колебаний.

Наконец, на препарате мозга с премезенцефалическим сечением, отделяющим весь средний мозг от вышележащих отделов головного мозга, родозин и салидрозид не оказывали влияния на ЭЭГ.

Таким образом, опыты с сечением мозга свидетельствуют, что для проявления активирующего влияния препаратов родиолы на ЭКоГ необходимы два условия: во-первых, сохранение связи каудальных отделов ретикулярной формации с корой головного мозга; во-вторых, наличие афферентной импульсации. Синхронизирующий эффект на ЭКоГ больших доз родозина проявляется как при каудальных, так и при более ростральных сечениях мозгового ствола.

Для выяснения характера действия препаратов родиолы на функциональное состояние различных отделов головного мозга исследовано влияние родозина и салидрозида на возбудимость некоторых структур мозга в условиях системного и внутримозгового введения [298, 305]. В хронических опытах на 94 ненаркотизированных кроликах регистрацию биоэлектрической активности, электростимуляцию структур мозга и подведение к ним препарата осуществляли посредством химиотродов, имплантированных в сенсомоторную кору, головку хвостатого ядра, дорсальный гиппокамп, базолатеральные ядра миндалины, передний и задний гипоталамус, интраламинарные ядра таламуса и ретикулярную формацию среднего мозга. Показателями функционального состояния структур мозга служили пороги следующих поведенческих и электрографических реакций, получаемых в ответ на 5-секундную электростимуляцию их с помощью электронного стимулятора ЭСТ-10: для ретикулярной формации среднего мозга – порог и длительность реакции активации; для неспецифической таламокортикальной системы – порог и амплитуда корковых ответов реакции вовлечения; для ядер переднего и заднего гипоталамуса – порог реакции страха и ориентировочно-исследовательского поведения;

для сенсомоторной коры, гиппокампа, хвостатого ядра, миндалины – порог и длительность судорожных разрядов последействия.

Внутривенное введение родозина в дозе 0,2 мл/кг, проявляющей мягкое активирующее влияние на спонтанную биоэлектрическую активность головного мозга кроликов, сопровождалось изменением функционального состояния структур ретикулоталамокортикальной системы и гипоталамуса. Не изменялся порог, но на 50% увеличивалась длительность реакции активации в ответ на раздражение мезенцефалической ретикулярной формации (0,5 мс, 250 имп./с). Проявлялась тенденция к повышению порога реакции вовлечения, регистрируемой во фронтальной коре при раздражении интраламинарных ядер таламуса (0,5–1 мс, 6–10 имп./с). Не нарушался процесс торможения в коре больших полушарий, так как судорожный порог этой структуры повышался в течение 1 ч наблюдений на 0,28±0,066 В (р=0,03). Порог РП при раздражении гиппокампа (5 мс, 70 имп./с) достоверно не изменялся. Однако длительность РП, возраставшая в контрольных опытах вдвое, значимо укорачивалась под действием родозина, что может свидетельствовать о стабилизации судорожного порога структуры. В ответ на электростимуляцию заднего гипоталамуса (0,5 мс, 250 имп./с) у кроликов регистрировались ориентировочно-исследовательская реакция и ЭЭГ-активация. Повторные раздражения этой структуры у контрольных животных сопровождались постепенным повышением порога указанных реакций (в среднем на 0,15±0,066 В к концу 2-часовых опытов). Родозин уменьшал интенсивность этого сдвига в течение 1 ч после введения. Препарат понижал на 0,15±0,090 В (р=0,04) порог реакции страха, развивавшейся в ответ на электростимуляцию переднего гипоталамуса (0,5 м/с, 100 имп./с).

Родозин при системном введении в дозе 1 мл/кг, проявляющей синхронизирующий эффект на ЭЭГ, вызывал снижение активности мезенцефалической ретикулярной формации – порог реакции активации в ответ на стимуляцию этой структуры повышался на 0,10±0,040 В (р<0,05), длительность реакции уменьшалась. При этом отмечалось повышение функции неспецифической таламокортикальной системы – имело место увеличение амплитуды корковых ответов реакции вовлечения в 1,5 раза, удлинение реакции и понижение ее порога на 0,14±0,06 В (р<0,05) на протяжении 2 ч наблюдения. Порог РП в сенсомоторной коре понижался в течение 30 мин на 0,15±0,059 В (р=0,04). При этой дозе препарата отчетливо проявилось его влияние

на функциональное состояние лимбических структур и гипоталамуса. Имело место снижение судорожного порога в дорсальном гиппокампе (на 0,14±0,075 В; $p=0,02$), повышение его в базолатеральных ядрах миндалевидного комплекса (на 0,25±0,075 В; $p=0,016$), снижение возбудимости супраоптического и мамиллярных ядер гипоталамуса (повышение порога электростимуляции соответственно на 0,50±0,052 В; $p<0,05$ и на 0,25±0,099 В; $p=0,07$) [303].

Для исключения сложных внутрицентральных отношений и выявления областей первичного эффекта препаратов родиолы в мозге была проведена серия опытов с микроинъекциями растворов салидрозида через химиотроды. Эти эксперименты показали, что салидрозид в дозе 5 мкг оказывает прямое стимулирующее действие на область мамиллярных ядер гипоталамуса, достоверно снижая порог ОИР в ответ на раздражение этой структуры на 0,13±0,086 В в течение 1 ч ($p=0,02$) и удлиняя эту поведенческую реакцию. Препарат уменьшал возбудимость дорсального гиппокампа на 0,10±0,051 В ($p=0,015$). Введение салидрозида в область неспецифических ядер таламуса вызывало достоверное повышение порога реакции вовлечения (при дозах 5 и 50 мкг соответственно на 0,10±0,037 В; $p=0,03$ и на 0,60±0,170 В; $p=0,02$). При дозе 50 мкг отмечено отчетливое угнетающее действие препарата на область супраоптических ядер гипоталамуса (порог реакции страха возрос на 0,25±0,099 В; $p=0,027$), ретикулярную формацию среднего мозга (повышение порога реакции активации на 0,10±0,044 В; $p=0,027$), базолатеральные ядра миндалины (повышение порога РП на 0,50±0,090 В; $p=0,09$). Салидрозид не изменял порога судорожной активности коры больших полушарий и дорсального гиппокампа при непосредственном введении в эти структуры. В указанных условиях опыта проявилось влияние препарата на возбудимость хвостатого ядра. Под действием салидрозида отмечено снижение порога судорожной активности этой структуры на 0,13±0,071 В в течение 1 ч наблюдений ($p=0,057$).

Таким образом, в отличие от психомоторных стимуляторов типа кофеина и фенамина [14, 15], препараты родиолы не оказывают прямого возбуждающего влияния на кору больших полушарий и мезенцефалическую ретикулярную формацию. Мягкий ЭЭГ-активирующий эффект их обусловлен стимуляцией ядер заднего гипоталамуса, которые проявляют постоянное тоническое воздействие на кору головного мозга [83], увеличивая в этой структуре спектральную плот-

ность колебаний низкочастотного диапазона [331]. Определенную роль в этом эффекте могут играть подавление активности синхронизирующей таламокортикальной системы и торможение функции дорсального гиппокампа. Последняя структура оказывает тормозное влияние на активирующую ретикулярную формацию.

Кроме того, очевидно, препараты родиолы повышают чувствительность мезенцефалической ретикулярной формации к внешним влияниям, поступающим в эту структуру через коллатерали, ибо в опытах с сечением ствола мозга активирующее влияние их на кору больших полушарий уменьшается с выключением большей части афферентной импульсации.

Наши данные созвучны с представлениями S. Fulder [579] о первичном стимулирующем эффекте женьшеня не на кору, а на нижележащие отделы мозга. В экспериментах на крысах после 7-дневного введения препаратов женьшеня автор наблюдал повышенное связывание меченного тритием кортикостерона структурами лимбической системы, гипоталамусом и гипофизом. Основываясь на этих данных, он полагает, что действие женьшеня на ЦНС опосредовано гормонами коры надпочечников или адренокортикотропным гормоном. В отличие от S. Fulder, мы в своих экспериментах получили доказательство прямого влияния препаратов родиолы на структуры головного мозга.

Успокаивающее действие больших доз препаратов родиолы, проявляющих синхронизирующий эффект на ЭЭГ, связано с понижением возбудимости восходящей активирующей системы мозга, ядер миндалины, отделов гипоталамуса, участвующих в формировании реакций страха и ОИР, с активацией неспецифической таламокортикальной системы. Последний эффект проявляется как результат косвенного действия препаратов родиолы, ибо прямое их влияние на интраламинарные ядра таламуса, выявленное в опытах с микроинъекциями салидрозида в этот отдел мозга, тормозящее. Очевидно, при системном введении родозина происходит активация таламокаудокортикальных связей, обеспечивающих синхронизацию корковой ЭЭГ-активности в результате повышения функции хвостатого ядра и вследствие торможения мезенцефалической ретикулярной формации и базолатеральных ядер миндалины, которые оказывают тормозящее влияние на неспецифические ядра таламуса.

Т.Ф. Марина и Л.П. Алексеева [296] исследовали влияние препаратов родиолы на двигательную активность белых мышей путем регистрации вертикального компонента ориентировочной реакции животных – "вставаний". Опыты выполнены на 82 самцах массой 18–25 г. У каждой мыши регистрировали количество подъемов на задние лапки в течение 3 мин через 30 мин, 1, 2 и 3 ч после подкожного введения изучаемых препаратов.

У контрольных мышей наблюдалось постепенное, прогрессивно нарастающее уменьшение количества "вставаний" с 30-й мин к 3-му ч наблюдений. Родозин (1 мл/кг) и салидрозид (5 и 10 мг/кг) тормозили угасание двигательной активности, не повышая ее сверх нормы. В больших дозах (родозин – 5 мл/кг, салидрозид – 100 мг/кг) через 30 мин и 1 ч оба препарата статистически достоверно уменьшали количество "вставаний".

В экспериментах по изучению влияния препаратов родиолы на ориентировочно-исследовательское поведение беспородных белых мышей в условиях "открытого поля" экстракт родиолы (0,5 мл/кг в желудок) увеличивал суммарную двигательную активность с 20,7±2,5 в контроле до 33,4±6,5 [130].

Таким образом, препараты родиолы в малых дозах стимулируют спонтанную двигательную активность интактных животных, а в больших – снижают этот показатель. Возможно, дозовая зависимость рассматриваемых эффектов родиолы обусловлена ее влиянием на процессы свободнорадикального окисления (см. гл. I). В условиях модельной реакции окисления кумола салидрозид в интервале концентраций $(0{,}3–2{,}1)\cdot10^{-4}$ М обладает антиоксидантной активностью. Дальнейшее увеличение концентрации салидрозида ($>2{,}1\cdot10^{-4}$ М) приводит к резкому росту скорости окисления. Это свидетельствует об инверсии свойств салидрозида: из ингибитора он превращается в инициатор окисления [69].

В нашей лаборатории исследовано влияние препаратов родиолы на холинергические и моноаминергические процессы в ЦНС. В опытах на 190 белых мышах изучено взаимодействие салидрозида с веществами, возбуждающими и блокирующими холинорецепторы в ЦНС [292, 296]. В качестве центральных м- и н-холиноблокаторов использовали соответственно амизил (5 мг/кг подкожно) и спазмолитин (30 мг/кг подкожно), а в качестве м- и н-холиномиметиков – ареколин (25 мг/кг подкожно) и никотин (12 мг/кг подкожно). В опытах с холи-

Таблица 29

Влияние салидрозида на интенсивность никотиновых судорог у мышей

Группа животных	Показания актометра										
	Контроль		Салидрозид, мг/кг								
			10			30			100		
	n	M±m	n	M±m	p	n	M±m	p	n	M±m	p
I	15	78,7±14,8	13	141,7±25,8	0,04	13	170,3±42,2	0,05	20	112,8±16,2	0,12
II	10	43,0±15,8	9	82,5±25,8	0,2	9	118,3±24,8	0,02	9	126,3±79,0	0,08
III	7	180,0±40,9	8	644,7±207,5	0,04	10	560,3±160,6	0,04	–	–	–

Примечание. Разные величины в контроле обусловлены колебаниями чувствительности актометра.

ноблокаторами оценивали влияние препаратов на двигательную активность животных путем регистрации вертикального компонента ориентировочной реакции – "вставаний" (в течение 3 мин) до введения исследуемых препаратов и через 30, 60, 120 мин после введения. В экспериментах с ареколином и никотином интенсивность судорог регистрировали при помощи актометра. Салидрозид инъецировали подкожно в дозах 10, 30 и 100 мг/кг за 30 мин до введения холинергических веществ.

У контрольных мышей наблюдалось постепенное, прогрессивно нарастающее уменьшение количества "вставаний" с 30-й мин к 3-му ч наблюдений. Салидрозид (10 и 30 мг/кг) проявлял тенденцию к торможению угасания двигательной активности, не повышая ее сверх нормы. Препарат уменьшал степень угнетающего действия на двигательную активность амизила и спазмолитина. В больших дозах салидрозид (100 мг/кг) и родозин (5 мл/кг) через 30 мин и 1 ч статистически достоверно уменьшали количество "вставаний".

Салидрозид в дозах 10 и 30 мг/кг существенно увеличивал интенсивность никотинового тремора у мышей (табл. 29). Гибель животных при этом не только не увеличивалась, а даже несколько снижалась (с 25–28 до 14–17%). Салидрозид в дозе 10 мг/кг не влиял на интенсивность ареколинового тремора, а в дозах 30 и 100 мг/кг уменьшал его. Так, в контрольных опытах этой серии показания актометра составляли 291±72; в экспериментах с 30 и 100 мг/кг салидрозида соответственно 84±14 (p=0,02) и 96±29 (p=0,03).

Таким образом, препараты родиолы розовой в малых и средних дозах обладают центральным м- и н-холинопозитивным, а в больших – центральным м-холинонегативным действием [17].

Влияние родозина, салидрозида и *n*-тирозола на моноаминергические процессы в ЦНС изучено в экспериментах на 518 мышах и 34 крысах [293, 297, 298, 330, 424–426] при их взаимодействии с веществами, влияющими на дофамин-, серотонин- и адренергические синапсы головного мозга. Оценивали влияние препаратов родиолы на фенаминовое двигательное возбуждение у мышей (путем регистрации вертикального компонента ориентировочной реакции животных), токсичность фенамина у изолированных и сгруппированных мышей, фенаминовую гипертермию и стереотипию у крыс, апоморфиновую стереотипию и 5-окситриптофановый гиперкинез у мышей. Препараты родиолы вводили мышам и крысам подкожно за 30 мин до инъекции фармакологических анализаторов. Взаимодействие препаратов родиолы с аминазином, проявляющим свойства центрального адрено- и дофаминолитика, исследовано методом ЭЭГ в хронических опытах на 9 кроликах с электродами, вживленными в сенсомоторную и зрительную области коры больших полушарий и основные подкорковые структуры. Салидрозид и родозин вводили внутривенно за 15 мин до инъекции аминазина или на 15-й мин его действия.

Результаты опытов с определением фенаминовой локомоторной гиперактивности показали, что у контрольных животных (получавших воду) наблюдалось прогрессирующее снижение количества "вставаний" при повторных замерах на протяжении 3 ч наблюдения. Фенамин (5 мг/кг подкожно) предупреждал снижение вертикальной активности, не повышая ее выше исходного уровня.

Салидрозид в дозе 10 мг/кг статистически достоверно удлинял, а в дозе 30 мг/кг ускорял наступление, усиливал и удлинял фенаминовую гиперактивность животных. Последняя обусловлена способностью фенамина высвобождать в мозге норадреналин и дофамин [15, 536]. При дозе 100 мг/кг препарат не оказывал влияния на этот

---

[17] Исследование влияния настойки родиолы розовой, полученной из культуры ткани, на систему периферических медиаторных рецепторов проведено на модели изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки [222]. Деалкоголизированный препарат в концентрации 1:200 и выше вызывал значительное повышение мышечного тонуса кишки, которое при концентрации 1:50 составляло 46%. Механизм контрактильного действия родиолы включает м-холинергический компонент (68%), гистаминергический – около 25% и прямой миотропный – около 8%. Адренергический и н-холинергический компоненты в реализации спазмогенного эффекта препарата не обнаружены.

Таблица 30

Влияние салидрозида на фенаминовую гиперактивность и апоморфиновую стереотипию у мышей (M±m; средние из 23 определений)

Условия опыта	Доза, мг/кг	Прирост числа "вставаний" после введения фенамина				Продолжительность	
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	латентного периода стереотипии, с	периода стереотипии, мин
1.Контроль	–	+7,3±2,6	+11,2±3,2	+4,4±2,6	–0,3±1,8	116±16,0	59±1,5
2.Салидрозид	30	+20,0±4,7	+25,1±5,0	+14,2±3,0	+6,4±1,7	59±8,0	77±1,5
$p_{1\text{-}2}$		0,021	0,021	0,016	0,021	0,006	0,000
3.Салидрозид	100	+9,0±4,3	+9,8±3,9	+5,5±2,2	+2,0±1,8	95±15,2	67±2,4
$p_{1\text{-}3}$		0,764	0,764	0,764	0,368	0,381	0,013

Примечание. Фенамин (5 мг/кг подкожно) и апоморфин (20 мг/кг внутрибрюшинно) вводили через 30 мин после салидрозида.

эффект фенамина (табл. 30). Экстракт родиолы (1 мл/кг подкожно) и *n*-тирозол (10 мг/кг подкожно) также потенцировали стимулирующий эффект фенамина на локомоторную активность, препятствуя снижению количества "вставаний".

Салидрозид (30 и 100 мг/кг) и *n*-тирозол (10 мг/кг) не влияли на токсичность фенамина у изолированных мышей и несколько увеличивали гибель животных от фенамина при групповом их содержании (p=0,11).

Родозин, салидрозид и *n*-тирозол при индивидуальном применении не изменяли ректальной температуры крыс в течение 4–6 ч наблюдения. Родозин (2 и 10 мл/кг) и салидрозид (30 мг/кг), в отличие от *n*-тирозола (10 мг/кг), предупреждали гипертермический эффект фенамина.

Родозин (0,4 мл/кг) не влиял на длительность фенаминовой стереотипии у крыс; при дозах 2 и 10 мл/кг препарат статистически значимо укорачивал продолжительность этого феномена (табл. 31). У мышей салидрозид (10, 30 и 100 мг/кг) укорачивал латентный период и удлинял время апоморфиновой стереотипии (табл. 30), которая, как и фенаминовая, осуществляется исключительно за счет дофаминергического механизма экстрапирамидной системы мозга [478].

Препараты родиолы как при профилактическом, так и при лечебном введении не изменяли длительности депримирующего действия аминазина на биоэлектрическую активность мозга кроликов и лишь незначительно уменьшали степень угнетающего действия аминазина по показателям фоно- и фотостимуляции.

Таблица 31

Влияние родозина на фенаминовую стереотипию у крыс (M±m; средние из 11–12 опытов)

Условия опыта	Доза, мл/кг	Продолжительность, мин	
		латентного периода	периода стереотипии
Дистиллированная вода	–	39,6±1,8	161,7±4,4
Родозин	0,4	38,0±2,2	145,5±12,4
$p_к$		0,84	0,244
Родозин	2,0	56,4±4,5	131,5±9,4
$p_к$		0,004	0,005
Родозин	10,0	50,0±4,4	118,5±10,3
$p_к$		0,036	0,005

Таблица 32

Влияние салидрозида на гиперкинез, вызванный введением 5-ОТФ (M±m; средние из 12 опытов)

Условия опыта	Доза, мг/кг	Количество встряхиваний через					
		10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин
Вода + 5-ОТФ	250	2,9±0,46	4,7±1,48	3,2±1,20	3,2±1,48	1,8±0,83	0,8±0,55
Салидрозид + 5-ОТФ	10+250	6,3±1,29	9,4±2,12	9,9±2,40	9,1±2,12	5,8±2,21	3,05±2,21
$p_к$		0,016	0,072	0,012	0,021	0,072	0,368
Салидрозид + 5-ОТФ	30+250	7,05±2,03	12,0±2,86	8,8±3,23	7,2±2,40	4,0±1,10	2,0±0,83
$p_к$		0,045	0,021	0,110	0,161	0,110	0,230
Салидрозид + 5-ОТФ	100+250	4,0±1,11	8,7±2,22	9,4±2,40	6,3±2,22	3,9±2,86	0,7±0,46
$p_к$		0,368	0,133	0,021	0,271	0,484	0,920

Примечание. Салидрозид вводили подкожно за 30 мин до 5-ОТФ.

Введение 5-ОТФ (250 мг/кг внутрибрюшинно) вызывало у всех мышей характерный гиперкинез в виде судорожных встряхиваний головы, которые появлялись через 7–10 мин после введения препарата, максимально были выражены на 20-й мин и постепенно исчезали к 50–60-й мин. Полагают, что 5-ОТФ гиперкинез обусловлен избытком эндогенного серотонина, который образуется в головном мозге животных в результате декарбоксилирования 5-ОТФ [570]. Салидрозид (10 и 30 мг/кг) усиливал судорожный эффект 5-ОТФ; при дозе 100 мг/кг препарат вызывал достоверный сдвиг этого показателя только на 30-й мин (табл. 32). *п*-Тирозол (10 мг/кг подкожно в течение 10 дней) потенцировал 5-ОТФ гиперкинез.

Таким образом, препараты родиолы в малых и средних дозах проявляют адрено-, дофамино- и серотонинопозитивное действие. Они усиливают фенаминовую гиперактивность и токсичность фенамина у сгруппированных мышей, уменьшают интенсивность угнетающего воздействия аминазина на ЭЭГ кроликов, усиливают апоморфиновую стереотипию и 5-ОТФ гиперкинез у мышей. В больших дозах препараты родиолы в опытах на крысах обнаружили адрено- и дофаминонегативные свойства, предупреждая развитие фенаминовой гипертермии и укорачивая длительность фенаминовой стереотипии; у мышей они не усиливают фенаминовой гиперактивности и слабее малых доз потенцируют эффект 5-ОТФ. Обращает внимание большая выраженность тормозного действия препаратов родиолы на центральные эффекты фенамина у крыс, а усиливающего – у мышей. Эти различия могут быть обусловлены неодинаковой видовой чувствительностью к препаратам родиолы и особенностями биотрансформации фенамина в организме использованных видов животных.

Результаты экспериментов с регистрацией поведенческих эффектов в ответ на совместное введение препаратов родиолы и веществ, влияющих на моноаминергические процессы мозга, нашли подтверждение в биохимических исследованиях, которые обнаружили отчетливое действие салидрозида и родозина на обмен центральных моноаминов [306, 307, 425, 426].

Опыты проведены на 464 беспородных белых мышах и 31 кролике. Катехоламины, диоксифенилаланин и серотонин определяли спектрофлуорометрически в целом мозге (без мозжечка) мышей и в 8 структурах мозга кроликов.

В мозге интактных мышей через 30 мин после подкожной инъекции салидрозид, не изменяя уровня адреналина и ДОФА, при дозе 30 мг/кг понижал содержание НА на 26% и серотонина на 15%; при дозе 100 мг/кг – уменьшал концентрацию НА, ДА, серотонина на 20; 28 и 23% соответственно (табл. 33) [18].

Снижение уровня моноаминов в мозге может быть обусловлено уменьшением проницаемости гематоэнцефалического барьера для их предшественников в биологическом синтезе – ДОФА и 5-ОТФ, тор-

[18] Десятидневное введение крысам водного экстракта родиолы розовой (0,1 мл в желудок) сопровождалось повышением в коре головного мозга содержания серотонина и дофамина, но снижением уровня норадреналина; в гипоталамусе наблюдалось повышение концентрации норадреналина (в 3 раза) и снижение уровня серотонина; в стволе мозга – повышение содержания норадреналина, дофамина и серотонина [622].

можением скорости синтеза и активацией разрушения, воздействием на процессы их депонирования и обратного транспорта.

Эксперименты с введением мышам l-ДОФА (50 мг/кг) и 5-ОТФ (100 мг/кг) показали, что салидрозид (30 мг/кг) увеличивал в мозге животных прирост экзогенного ДОФА и серотонина на 26 и 13% соответственно по сравнению с контрольными животными, получавшими воду в сочетании с l-ДОФА или 5-ОТФ (табл. 33). Эти данные свидетельствуют о повышении препаратом проницаемости ГЭБ для предшественника катехоламинов. V. Petkov et al. [610] наблюдали аналогичное действие сухого экстракта женьшеня на транспорт через ГЭБ тирозина и фенилаланина. Салидрозид незначительно (на 17%) снижал активность моноаминоксидазы и существенно (на 63%) тормозил активность катехол-О-метилтрансферазы, замедляя, таким образом, инактивацию КА путем О-метилирования и окислительного дезаминирования [19]. С этими свойствами препарата, возможно, связаны его адрено- и дофаминопозитивные эффекты при комбинированном введении с апоморфином и фенамином.

Соответствующие эксперименты показали, что салидрозид не изменяет активности 5-ОТФ-декарбоксилазы. Следовательно, он не влияет на синтез серотонина из 5-ОТФ, но может замедлять био-трансформацию амина, ингибируя МАО. Салидрозид увеличивает концентрацию серотонина в мозге на фоне введения как одного предшественника, так и его комбинации с ниаламидом. Очевидно, увеличение прироста серотонина в мозге в эксперименте с комбинированным введением 5-ОТФ и салидрозида обусловлено способностью последнего повышать проницаемость ГЭБ для 5-ОТФ. Этим свойством салидрозида, а также торможением метаболизма серотонина, по-видимому, можно объяснить синергизм препарата и 5-ОТФ по тесту гиперкинеза.

О влиянии салидрозида на интенсивность "кругооборота" НА судили по степени изменения содержания этого амина в мозге на фоне либо блокады синтеза НА с помощью ингибитора дофамин-β-гидроксилазы дисульфирама, либо его внутринейронального разрушения

---

[19] По мнению А.В. Лупандина [280], одним из основных компонентов механизма действия полифенольных адаптогенов, в т.ч. родиолы розовой, является селективная модуляция и лимитирование катехоламинергических синапсов симпатоадреналовой системы вследствие ингибирования полифенольными адаптогенами катехол-О-метилтрансферазы. Они способствуют сохранению запасов медиатора и обеспечивают пролонгирование функции адренергических синапсов при стрессе.

Таблица 33

Влияние салидрозида на содержание КА, ДОФА и серотонина (мкг/кг) в мозге мышей (M±m; средние из 6–15 определений)

Условия опыта	Доза, мг/кг	Адреналин	Норадреналин	Дофамин	ДОФА	Серотонин
1. Контроль		0,033±0,0029	0,50±0,019	4,06±0,221	0,037±0,0024	0,78±0,012
2. Салидрозид	30	0,037±0,0020	0,37±0,014	3,95±0,053	0,039±0,0040	0,66±0,021
p_{1-2}		0,289	0,000	0,624	0,695	0,000
3. Салидрозид	100	0,030±0,0020	0,40±0,041	2,93±0,021	0,044±0,0030	0,60±0,018
p_{1-3}		0,379	0,042	0,001	0,073	0,000
4. Ниаламид	100	0,049±0,0026	0,97±0,058	5,30±0,114	0,045±0,0036	–
p_{1-4}		0,001	0,000	0,000	0,078	
5. Ниаламид + салидрозид	100+ 30	0,048±0,0038	0,94±0,030	5,36±0,149	0,041±0,0012	–
p_{4-5}		0,844	0,695	0,769	0,334	
6. ДОФА	50	–	–	0,74±0,039	–	–
p_{1-6}				0,000		
7. Салидрозид + ДОФА	30+ 50	–	–	0,95±0,057	–	–
p_{6-7}				0,011		
8. 5-ОТФ	100	–	–	–	–	1,14±0,046
p_{1-8}						0,000
9. Салидрозид+ 5 - ОТФ	30+ 100	–	–	–	–	1,29±0,055
p_{8-9}						0,050
10. Салидрозид+ 5-ОТФ	100+ 100	–	–	–	–	1,29±0,049
p_{8-10}						0,046
11. Контроль		–	–	–	–	0,58±0,049
12. Ниаламид	100	–	–	–	–	0,83±0,048
p_{11-12}						0,003
13. Ниаламид + салидрозид	100+ 30	–	–	–	–	0,76±0,032
p_{12-13}						0,253
14. Ниаламид + салидрозид	100+ 100	–	–	–	–	0,90±0,033
p_{12-14}						0,253
15. Ниаламид + 5-ОТФ	100+ 100	–	–	–	–	1,75±0,110
p_{12-15}						0,000
16. Ниаламид+ салидрозид+ 5-ОТФ	100+ 30+ 100	–	–	–	–	3,04±0,300
p_{15-16}						0,001
17. Ниаламид + салидрозид+ 5-ОТФ	100+ 100+ 100	–	–	–	–	2,67±0,130
p_{15-17}						0,000

ингибитором МАО – ниаламидом. Салидрозид не влиял на прирост НА, вызванный введением ниаламида, что свидетельствует об отсутствии действия препарата на синтез медиатора. В мозге животных после введения дисульфирама содержание НА снижалось с 0,46±0,002 до 0,23±0,022 мкг/г (p=0,001). Салидрозид (30 мг/кг) проявлял тенденцию к нормализации этого показателя, увеличив уровень НА в мозге на 48% (p=0,09). Поскольку в условиях блокады синтеза НА степень истощения его ресурсов в мозге отражает интенсивность потребления медиатора, увеличение под влиянием салидрозида концентрации эндогенного НА свидетельствует об уменьшении его потребления. Вероятно, это связано с замедлением биотрансформации НА вследствие торможения активности КОМТ и МАО.

Как известно, в экстремальных ситуациях отмечается снижение НА в мозге, что сопровождается усилением соматических проявлений стресса. Выявленное нами свойство салидрозида уменьшать потребление НА имеет, по-видимому, отношение к его антистрессорной активности и отличает препарат от фенамина, характеризующегося "антиадаптогенным эффектом в экстремальных условиях" [30].

Таким образом, салидрозид не снижает проницаемости ГЭБ для предшественников КА и серотонина, не изменяет скорости их синтеза, несколько уменьшает интенсивность потребления НА. Торможение препаратом активности МАО и КОМТ не сопровождается накоплением избытка медиаторов. Напротив, в мозге интактных животных обнаружено понижение уровня НА, ДА и серотонина, что, по-видимому, связано с воздействием препарата на процессы депонирования и обратного захвата аминов. Это предположение подтверждается результатами опытов с ниаламидом и резерпином. Салидрозид не изменяет концентрации КА и серотонина в мозге на фоне предшествующего введения ниаламида. Последний, как известно, вызывает увеличение в мозге содержания свободных функционально активных форм моноаминов благодаря нарушению инактивации их и более интенсивному освобождению из депо или вследствие блокады активного транспортного механизма пресинаптических мембран.

В экспериментах с регистрацией резерпинового птоза антагонизм салидрозида с истощителем моноаминовых депо выявляется лишь при условии предшествующего резерпину введения салидрозида (табл. 34). Следовательно, для проявления эффекта салидрозида на со-

Таблица 34

Влияние салидрозида на интенсивность резерпинового птоза у мышей (M±m; средние из 10–12 определений)

Условия опыта	Доза, мг/кг	А. Интенсивность птоза в баллах через				Б. Интенсивность птоза в баллах через			
		3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
Контроль	–	2,00±0,26	2,25±0,09	2,75±0,26	3,17±0,26	1,08±0,44	2,00±0,62	2,33±0,53	2,58±0,3
Салидрозид	10	1,25±0,26	1,41±0,35	1,83±0,35	2,83±0,53	0,67±0,09	1,25±0,35	1,41±0,44	1,50±0,44
$p_к$		0,06	0,04	0,25	0,56	0,39	0,34	0,22	0,19
Салидрозид	30	1,25±0,44	1,33±0,44	2,25±0,35	2,25±0,44	0,75±0,44	1,33±0,62	1,83±0,62	1,92±0,62
$p_к$		0,16	0,07	0,06	0,34	0,63	0,50	0,56	0,44

Примечание. Резерпин вводили подкожно в виде препарата "рауседил" в дозе 1 мг/кг в опытах "А" через 30 мин после, в опытах "Б" – за 3 ч до инъекции салидрозида. Количество животных в группе 6+6.

держание НА и серотонина в мозге необходима сохранность моноаминовых депо и резерпинчувствительного транспортного механизма.

В опытах на кроликах внутривенное введение родозина привело к не однотипным сдвигам концентрации КА, ДОФА и серотонина в различных структурах мозга (табл. 35). При дозе препарата 0,2 мл/кг, проявляющей активирующее влияние на спонтанную биоэлектрическую активность мозга животных, отмечено увеличение концентрации ДОФА, ДА и серотонина в новой коре и снижение уровня НА в хвостатом ядре; выявлена тенденция к накоплению в гиппокампе ДОФА и НА с одновременным снижением в этой структуре содержания ДА. Не обнаружено сдвигов концентрации моноаминов в гипоталамусе. Вместе с тем в малой дозе препарат тонизировал эту структуру, предупреждая повышение порога поведенческих и ЭЭГ-реакций в ответ на ее повторную стимуляцию. Тонизирующее влияние родозина на гипоталамус коррелирует с его свойством предупреждать угнетение ориентировочной реакции у мышей при ее повторной регистрации. Очевидно, активирующий эффект на гипоталамус малых доз препаратов родиолы реализуется посредством холинорецепторов. Это предположение подтверждается экспериментами, выявившими у салидрозида н-холинопозитивные свойства, и литературными данными, согласно которым структуры восходящей активирующей системы заднего гиипоталамуса являются холинергическими [20, 286] и в возникновении ОИР, эмоционально-аффективных реакций играют большую роль, нежели серотонин- или норад-

Таблица 35

Влияние родозина на содержание катехоламинов, ДОФА и серотонина (мкг/г) в структурах мозга кроликов (M±m; средние из 5–7 определений)

Область мозга	Адреналин			Норадреналин		
	Контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг	Контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг
1	2	3	4	5	6	7
Двигательная кора	0,05±0,008	0,06±0,015	0,06±0,007	0,41±0,033	0,38±0,062	0,06±0,042
p		0,845	0,290		0,698	0,341
Хвостатое ядро	0,13±0,010	0,15±0,014	0,18±0,024	0,87±0,060	0,60±0,079	0,82±0,088
p		0,500	0,134		0,027	0,629
Гиппокамп	0,07±0,008	0,09±0,008	0,08±0,006	0,39±0,032	0,50±0,040	0,58±0,074
p		0,626	0,291		0,069	0,050
Амигдалоидный комплекс	0,17±0,021	0,21±0,037	0,27±0,049	0,94±0,060	1,14±0,135	1,28±0,151
p		0,343	0,099		0,563	0,058
Гипоталамус	0,19±0,026	0,21±0,030	0,25±0,035	1,63±0,162	1,60±0,127	1,86±0,163
p		1,0	0,498		0,922	0,559
Таламус	0,05±0,005	0,05±0,014	0,05±0,006	0,38±0,026	0,34±0,035	0,38±0,029
p		0,698	0,441		0,387	1,0
Средний и задний мо зг	0,03±0,001	0,04±0,006	0,03±0,003	0,31±0,047	0,30±0,025	0,30±0,022
p		0,165	0,115		0,845	0,844

Область мозга	Дофамин			ДОФА		
	Контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг	Контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг
	8	9	10	11	12	13
Двигательная кора	0,44±0,037	0,61±0,057	0,40±0,045	0,06±0,006	0,10±0,014	0,06±0,003
p		0,052	0,496		0,017	1,0
Хвостатое ядро	1,80±0,074	1,45±0,257	1,04±0,115	0,20±0,017	0,22±0,003	0,20±0,031
p		0,223	0,001		0,442	1,0
Гиппокамп	0,75±0,074	0,56±0,053	0,47±0,087	0,07±0,008	0,10±0,013	0,077±0,005[cut off]
p		0,065	0,034		0,071	1,0
Амигдалоидный комплекс	1,69±0,309	1,50±0,130	1,21±0,181	0,24±0,026	0,29±0,041	0,23±0,028
p		0,562	0,218		0,253	1,0
Гипоталамус	1,62±0,187	1,73±0,360	1,53±0,107	0,28±0,015	0,30±0,041	0,26±0,030
p		0,770	0,696		0,627	0,561
Таламус	0,37±0,047	0,42±0,074	0,33±0,038	0,06±0,004	0,08±0,007	0,06±0,008
p		0,627	0,559		0,165	1,0
Средний и задний мозг	0,27±0,037	0,41±0,072	0,20±0,026	0,04±0,004	0,04±0,006	0,03±0,002
p		0,117	0,158		0,562	0,136

ренергические [60]. Не исключено, что холинергический компонент играет определенную роль в активации препаратом лимбической системы, что проявляется на ЭЭГ Θ-ритмом. По имеющимся данным, в этой системе преобладает холинергическая природа передачи возбуждения.

Увеличение концентрации серотонина в новой коре может иметь отношение к свойству препаратов родиолы усиливать реакции этой

Продолжение табл. 35

Область мозга	Серотонин		
	Контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг
	14	15	16
Двигательная кора	0,24±0,015	0,27±0,015	0,23±0,023
р		0,087	0,698
Хвостатое ядро	0,49±0,044	0,56±0,030	0,59±0,042
р		0,192	0,120
Гиппокамп	0,20±0,025	0,22±0,023	0,20±0,032
р		0,628	1,0
Амигдалоидный комплекс	0,42±0,023	0,37±0,032	0,28±0,083
р		0,223	0,002
Гипоталамус	0,53±0,053	0,66±0,092	0,91±0,054
р		0,223	0,001
Таламус	0,27±0,015	0,20±0,024	0,26±0,026
р		0,031	0,770
Средний и задний мозг	0,28±0,026	0,25±0,015	0,34±0,021
р		0,3441	0,100

структуры в ответ на фоно- и фотостимуляцию. Показано [84], что серотонин в условиях его внутримозгового введения (но не аппликации на кору) оказывает значительное влияние на следовые процессы коры головного мозга, повышая ее реактивность к сенсорным раздражителям. Обращает внимание повышение уровня ДОФА в коре, ДОФА и НА в гиппокампе – структурах, которые непосредственно принимают участие в процессах закрепления и хранения информации.

Родозин в дозе 1 мл/кг, проявляющей адаптогенные свойства и синхронизирующий эффект на ЭЭГ, понижал уровень ДА в хвостатом ядре; в миндалине отмечены снижение уровня серотонина и тенденция к накоплению НА; в гиппокампе при этом сохранялся сдвиг в сторону увеличения концентрации НА и снижения содержания АД; в гипоталамусе зарегистрировано значительное повышение концентрации серотонина; появилась тенденция к увеличению содержания серотонина в заднем мозге.

Уменьшение содержания ДА в хвостатом ядре, сочетающееся со свойствами родозина укорачивать длительность фенаминовой стереотипии у крыс, свидетельствует о снижении препаратом активности дофаминергической системы мозга. Этим препараты родиолы существенно отличаются от стимуляторов группы фенамина, которые повышают функцию дофаминергических нейронов. Известно, что базальные ганглии, к системе которых относится хвостатое яд-

ро, осуществляют тормозной контроль над двигательными и поведенческими реакциями у высших животных и человека [16]. Функция этой структуры головного мозга тесно связана с дофамином, выполняющим в ней роль медиатора [584]. Тормозя нейроны хвостатого ядра, дофамин устраняет тормозные влияния, идущие от этой структуры к новой коре. По-видимому, снижение уровня дофамина в хвостатом ядре, наблюдаемое под действием большой дозы родозина, проявляется усилением тормозных эффектов этой структуры на кору больших полушарий и имеет отношение к вызываемой препаратом синхронизации биоэлектрической активности мозга. Вместе с тем судорожные пороги коры и хвостатого ядра в условиях угнетения центральной моноаминергической передачи снижаются [15], что нами отмечено в экспериментах с системным введением родозина.

Обращает на себя внимание повышение под влиянием родозина уровня серотонина в гипоталамусе и заднем мозге. Серотонинергическая система мозга участвует в формировании стресс-реакций [33]. Усиление влияния серотонинергических нейронов на кору больших полушарий способствует адаптации животных к гипоксии [413]. Различные стрессовые воздействия уменьшают содержание серотонина в гипоталамусе [631]. Возможно, наблюдаемое нами увеличение содержания серотонина в гипоталамусе участвует в повышении препаратами родиолы неспецифической сопротивляемости организма (см. гл. VII).

Посредством изменения уровня моноаминов в миндалине, гиппокампе, гипоталамусе, а также вследствие м-холинонегативной активности препараты родиолы могут модулировать эмоциональный фон организма. Многогранное влияние препаратов родиолы на нейрохимические процессы мозга обеспечивает, по-видимому, тот сложный спектр их нейротропной активности, сочетающей элементы психостимулирующего, транквилизирующего и антидепрессивного эффектов, который выявлен при назначении их неврологическим больным [328].

Влияние препаратов родиолы на функциональное состояние спинного мозга [290] изучено путем измерения электровозбудимости лягушек и скрытого периода флексорного рефлекса задней конечности кролика [118]. Эксперименты выполнены на интактных животных и на фоне действия веществ, угнетающих центральную нервную систе-

му (хлоралгидрат, барбитал-натрий), а также в условиях перерезки спинного мозга у кроликов на уровне девятого–десятого грудных позвонков.

Экстракт родиолы (0,05; 0,2; 1 мл/кг подкожно) не влиял на электровозбудимость интактных лягушек в течение 3 ч после введения. Однако введенный в эффективных дозах (0,2 и 1 мл/кг) животному на высоте депримирующего действия хлоралгидрата (400 мг/кг) он способствовал более ранней нормализации исследуемого показателя. После децеребрации животных этот эффект родиолы утрачивался. В тех же дозах у интактных кроликов препарат не вызывал статистически достоверных отклонений от нормы СПФР. Экстракт родиолы, введенный за 1 ч до внутривенной инъекции хлоралгидрата (75 мг/кг), статистически значимо ускорял нормализацию СПФР. После перерезки спинного мозга у кроликов нормализующее влияние родиолы на данный показатель не проявлялось.

Следовательно, способность экстракта родиолы улучшать межнейрональную передачу возбуждения в спинном мозге обусловлена воздействием его на высшие отделы ЦНС и, возможно, осуществляется посредством усиления нисходящих активирующих влияний ретикулярной формации.

Наблюдения на 30 здоровых добровольцах и 45 больных неврозами [156, 157], включающие исследования высшей нервной деятельности по речедвигательной методике А.Г. Иванова-Смоленского и по методике ассоциативного эксперимента, показали, что курсовое назначение экстракта родиолы (по 10 капель 3 раза в день в течение 10 дней) у здоровых людей повышало внимание, память и силу возбудительного процесса. У больных неврозами после однократного и в особенности курсового приема препарата наступало усиление возбудительного и тормозного процессов и происходила нормализация их подвижности (см. гл. VIII).

С этими наблюдениями согласуются результаты экспериментального исследования влияния настоя корневищ родиолы розовой (0,5 мл/100 г массы) на некоторые показатели функционального состояния ЦНС крыс, полученные Г. Ампилоговой и Н. Присяжнюк в лаборатории профессора К.А. Мещерской. Опыты проводили на заранее тренированных белых крысах, используя станок Винтера и Флатекера и лабиринт. Как видно из табл. 36, в отличие от суммы элеутерозидов (5 мг/100 г), настой родиолы существенно сократил время

Таблица 36

Влияние суммы элеутерозидов и настоя родиолы на некоторые показатели состояния ЦНС крыс (M±m; средние из 7–8 опытов)

Условия опыта	Время, с			Количество	
	пробега по лабиринту	пребывания на площадке	подъема по канату	пересеченных линий	подъемов на задние лапки
Контроль	16,8±0,5	14,7±2,0	6,8±0,6	46±4,0	18±2,0
Элеутерозиды	14,2±1,2	15,0±0,5	5,5±0,7	38±4,0	7,8±1,0
$p_к$	0,067	0,92	0,18	0,18	0,001
Контроль	12,0±0,8	8,5±1,0	6,0±0,6	23±3,0	18±7,0
Родиола	8,7±1,0	6,0±1,2	3,6±0,5	35±4,0	18±1,0
$p_к$	0,021	0,13	0,009	0,032	1,0

пробега по лабиринту и почти вдвое ускорил подъем животных по канату, что свидетельствует о стимулирующем условно-рефлекторную деятельность влиянии препаратов родиолы; возрос также горизонтальный компонент ориентировочного процесса.

На модели невротического воздействия (48-часовая депривация парадоксальной фазы сна) введение мышам экстракта родиолы (1 мл/кг в желудок ежедневно, 1 раз в день, курсами по 5 дней) препятствовало депрессии костномозгового эритропоэза с одновременным развитием в периферической крови ретикулоцитопении [381], препарат не влиял на динамику содержания нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге [382].

В нашей лаборатории исследовано влияние экстракта родиолы, родозина и *n*-тирозола на процессы обучения и памяти на моделях выработки и угасания у крыс условного оборонительного рефлекса избегания [301, 302, 330, 424]. Опыты проведены на 184 белых крысах обоего пола массой 120–180 г по методу L. Cook, E. Weidley [569].

В первой серии опытов наблюдали влияние препаратов на процесс формирования УРИ. Ежедневно в течение 10 дней предъявляли животным по 10 сочетаний условного (звонок) и безусловного (электрический ток напряжением 50– 80 В) раздражителей. Безусловный раздражитель подавали на пол камеры, в которую было помещено животное, только в случае отсутствия правильного ответа (запрыгивание на стержень) на условный раздражитель. Экстракт родиолы (2 мл/кг) и *n*-тирозол (10 мг/кг) вводили в желудок [20], родозин (2 мл/кг) – под-

[20] *n*-Тирозол хорошо и дозозависимо всасывается из желудка [613].

кожно за 30 мин до помещения животных в камеру. Контрольные животные получали равный объем физиологического раствора. Учитывали количество правильных реакций (запрыгивание на стержень в течение 5 с) в ответ на действие условного раздражителя. Экстракт родиолы и родозин улучшали процесс консолидации УРИ. У контрольных животных количество правильных ответов в первую неделю опытов колебалось от 6,0±1,6 до 79±4,3%. В группе крыс, получавших экстракт родиолы, этот показатель равнялся соответственно 18±3,1 и 93±2,6% ($p<0,01$), для родозина – 16±3,1 и 93±1,8% ($p<0,005$), для *п*-тирозола – 18±4,9 и 96±1,8% ($p<0,005$).

Во второй серии опытов изучено действие препаратов родиолы на процесс угасания УРИ. Под наблюдение брали животных с выработанным УРИ, получавших в течение 10 дней исследуемые препараты или физиологический раствор (контрольная группа). Еженедельно в течение месяца учитывали количество правильных реакций в ответ на 10 предъявлений условного раздражителя. Препараты в этот период животным не вводили. Экстракт родиолы, родозин и *п*-тирозол тормозили угасание УРИ. У контрольных крыс количество правильных ответов на 3-й и 4-й нед наблюдений составляло 40±8,9 и 28±8,9%. У крыс, получавших экстракт родиолы, этот показатель был равен соответственно 74±8,3 и 52±10,1%, для родозина – 70±9,2 и 56±9,2%, для *п*-тирозола – 85±9,1 и 53±7,6%.

Таким образом, препараты родиолы облегчают выработку и замедляют угасание УРИ у крыс, что, по-видимому, обусловлено их благоприятным действием на процесс формирования памяти.

Сходные результаты – улучшение процессов обучения и памяти – выявлены в опытах на крысах при однократном и курсовом (в течение 10 дней) введении экстракта родиолы в дозе 2 мл/кг с использованием условной реакции активного избегания с положительным и отрицательным подкреплением, а также пассивного избегания [610].

По современным представлениям, процесс консолидации временной связи (энграммы) обеспечивается взаимодействием различных медиаторных систем мозга. В основе фиксации следа памяти лежат холинергические механизмы [38, 143]. Катехоламины и серотонин не только модулируют функцию холинергических синапсов, но и прямо влияют на процесс обучения и памяти. Так, норадренергическая система мозга является частью общей положительной подкрепляющей системы [571]. Серотонинергические механизмы более причастны к

процессам консолидации памяти [226]. При разрушении дофаминергической системы мозга ослабляется прочность временных связей. Известно [62, 85], что серотонинергические механизмы мозга облегчают выработку навыков с эмоционально положительным подкреплением; роль норадренергических систем диаметрально противоположна – они способствуют выработке условных рефлексов с эмоционально отрицательным подкреплением.

Очевидно, под влиянием препаратов родиолы облегчается формирование условных рефлексов как с эмоционально отрицательным, так и с эмоционально положительным подкреплением [21].

Для более полной характеристики действия препаратов родиолы на ЦНС исследованы некоторые аспекты их психотропной активности [330, 424]. В экспериментах на 48 беспородных белых мышах с моделированием конфликтной ситуации оценивали антитревожное действие экстракта родиолы (1 мл/кг) и *п*-тирозола (10 мг/кг) по числу взятий воды из поилки, подходов к ней и уровню общей двигательной активности у животных, которые после выработки питьевого условного рефлекса при попытке напиться получали удар электрическим током. Оба препарата увеличивали активность животных в условиях конфликтной ситуации по всем трем показателям, что свидетельствует об их анксиолитическом действии.

У мышей-тетрагибридов DBWA с повышенной эмоциональностью экстракт родиолы и в большей степени *п*-тирозол при подкожном введении проявляли транквилизирующее действие, снижая эмоциональную реакцию животных, выраженную суммой баллов, на внешние воздействия (сопротивление захвату рукой в клетке и в "открытом поле", приближение и захват пинцетом), степень мышечного напряжения, интенсивность писка, вегетативные реакции [22].

Антиагрессивное действие препаратов оценивали на модели немотивированной агрессии у пары мышей, вызванной электроболевым раздражением лап. В опытах на 168 мышах обоего пола регистрировали количество драк в стойке на задних лапах и латентное вре-

---

[21] Водные и метанольные экстракты Rh. sacra и Rh. sachalinensis ингибируют активность пролилэндопептидазы – фермента, участвующего в метаболизме пролинсодержащих нейропептидов, важных для осуществления процессов обучения и памяти [576, 577, 623].

[22] Экстракт родиолы (0,5 мл/кг внутрь) увеличивал эмоциональную активность беспородных мышей на фоне ее угнетения под влиянием стресса (подвешивание животных за шейную складку в течение 22 ч) [130].

мя первой драки. Под влиянием экстракта родиолы и *n*-тирозола, вводимых в течение 10 дней, общее количество драк за 2 мин уменьшалось в сравнении с контролем как у самцов, так и у самок в 1,9–3,2 раза ($p<0,05$).

Ноотропные свойства экстрактов родиолы с разным содержанием БАВ, а также салидрозида и розавина детально исследованы С.В. Юнцевым [28, 540, 541] в лаборатории профессора Ю.А. Белозерцева. Препараты вводили внутрибрюшинно за 30 мин до начала опыта.

В экспериментах с определением показателей организации исследовательского поведения мышей в "открытом поле" салидрозид и розавин в дозах 25–100 мг/кг увеличивали объем движений в сравнении с контролем на 31–120 и 30–78% соответственно. Примерно в равной степени возрастали число подходов к предметам, горизонтальная активность (число пересечений квадратов) и вертикальная активность (число подъемов на задние лапы). Сходным образом действовал пирацетам (5–200 мг/кг), увеличивая число движений на 20% за счет возрастания горизонтальной активности и небольшого учащения подходов к предметам.

В условиях негативного научения на основе привыкания к исследовательской реакции экстракт родиолы (5 мл/кг), салидрозид и розавин в дозах 50–100 мг/кг существенно стимулировали исследовательскую активность животных, особенно в первой высадке. Эффект салидрозида был заметно больше, чем розавина.

В тесте выработки условной реакции локомоторного избавления в челночном лабиринте препараты родиолы облегчали приобретение простого оборонительного ответа при отрицательном подкреплении. Наиболее эффективными оказались салидрозид и розавин в дозе 50 мг/кг. Они существенно сокращали латентный период локомоторной реакции избавления, увеличивали скорость выполнения побежки в безопасный отсек, уменьшали время, необходимое для обучения ЛРИ (на 75 и 69%). Пирацетам не влиял на выполнение оборонительного ответа и обучение.

Введение экстрактов родиолы, салидрозида и розавина вызывало существенное улучшение динамики обучения активному избеганию. Максимальные сдвиги обнаружены при введении 50 мг/кг розавина и салидрозида – животным требовалось на 86 и 80% меньше проб, чтобы выполнить первое избегание в ответ на условный звуковой сти-

мул. Значительно уменьшалось время поиска и время выполненной реакции активного избегания. Пирацетам не вызывал аналогичного эффекта.

В тесте выработки условной реакции пассивного избегания на основе запоминания "опасного отсека" в темной-светлой камере лабиринта весьма эффективным оказался розавин, который сокращал время пребывания мышей в "опасном отсеке" камеры (месте нанесения мышам болевого электрораздражения лап) по сравнению с контролем на 81–94%. Салидрозид и пирацетам не влияли на этот показатель.

Сравнительная оценка динамики воспроизведения УРПИ показала, что, в отличие от салидрозида, розавин оказывал выраженное стимулирующее влияние на сохранение и воспроизведение УРПИ через 10 и 60 мин после сеанса обучения (соответственно на 99 и 94%; $p<0,001$). Эффект экстракта родиолы розовой сохранялся через 24 ч и 7 сут.

Нанесение травмирующего воздействия на мозг мышей (электрошок) сразу после сеанса обучения УРПИ оказало амнезирующее влияние на ее воспроизведение (резкое ухудшение запоминания расположения "опасного", темного отсека). Введение розавина, салидрозида и экстрактов родиолы восстанавливало торможение заходов животных в темный отсек. Динамика показателей запоминания УРПИ при высадке животных через сутки после обучения и электрошока свидетельствует о способности экстракта родиолы, розавина и салидрозида сохранять и воспроизводить реакцию пассивного избегания [23].

В экспериментах с нарушением процессов обучения условной реакции активного избегания, вызванной дозированной гиперкапнической гипоксией, профилактическое введение салидрозида и розавина приводило к существенному улучшению динамики обучения. После введения 50 мг/кг этих веществ и дозированной гипоксии животным требовалось на 82% меньше проб, чтобы выполнить первое правильное избегание в ответ на условный звуковой стимул в экспериментальной камере [24].

---

[23] По данным [595], экстракт родиолы (2 мл/кг в течение 10 дней) не влияет на процессы обучения и памяти крыс после судорог, вызванных электрошоком.

[24] Влияние экстракта родиолы на мнестические процессы на фоне гиперкапнической гипоксии исследовано И.Л. Зеленской [130]. Препарат в дозе 0,5 мл/кг вводили в желудок профилактическим курсом в течение 5 дней. Через 1 ч после последнего введения у животных вырабатывали УРПИ и сразу же подвергали их гипоксическому воздействию, вызывающему амнезию. В контроле через 24 и 48 ч после выработки рефлекса амнезия наступала у 95 и 40% животных соответственно. Экстракт родиолы сохранял УРПИ у 100% мышей.

Таким образом, экстракт родиолы и его действующие вещества – салидрозид и розавин обладают ноотропными свойствами. Более широким спектром действия на обучение обладает розавин. Он активирует выработку локомоторного избавления, пассивного и активного избегания, тормозит выработку привыкания исследовательской реакции, улучшает организацию исследовательских действий, стимулирует дифференцировку зрительных стимулов и запоминание, замедляет угашение памятного следа при краткосрочном и долгосрочном запоминании. Салидрозид более значительно стимулирует объем и организацию исследовательских действий, ускоряет выполнение локомоторного избавления, активирует выработку активного избавления и избегания, тормозит выработку привыкания и улучшает воспроизведение памятного следа при долгосрочном запоминании. Оба соединения повышают устойчивость мозга к амнезирующему действию электрошока и гипоксии.

С ноотропными свойствами препаратов родиолы, очевидно, связано их церебропротекторное действие. Так, экстракт родиолы и входящие в его состав салидрозид, розин, розавин, розиридин проявили выраженное защитное (стимулирующее) действие при электротравме головного мозга у мышей, сопровождающейся резким снижением двигательного компонента ориентировочного рефлекса в тесте "открытое поле" [23]. Салидрозид и розавин препятствовали повреждающему влиянию на мозг электрошока и гипоксической гипоксии [540] (см. гл. VII).

В.Е. Погорелый [365, 366] установил церебропротекторный эффект экстракта родиолы при острых нарушениях мозгового кровообращения. Курсовое профилактическое введение препарата крысам с острой циркуляторной ишемией мозга, вызванной билатеральной окклюзией сонных артерий, лимитировало выраженность постишемических нарушений в мозге, влияя на основные звенья патогенеза реперфузионных нарушений. Экстракт родиолы повышал выживаемость животных на 35–60%, препятствовал развитию постишемического "невосстановления" мозгового кровотока и его ауторегуляции, снижал потребление мозговой тканью кислорода, подавлял лактатацидоз, способствовал вовлечению пирувата в метаболические процессы, стабилизации кислотно-щелочного баланса, а также сохранению ионной асимметрии в постишемическом периоде, ограничивал нарушение гемостаза ионов кальция, активацию свободнорадикальных процессов и выраженность отечности мозговой ткани.

Глава VI

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ РОДИОЛЫ НА ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ, ПЕЧЕНЬ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Спектр действия стимуляторов ЦНС растительного происхождения включает влияние на функции желез внутренней секреции. Так, экстракты женьшеня и элеутерококка обладают гонадотропным, эстрогенным и антидиуретическим действием [48, 50], оказывают положительное влияние на течение аллоксанового диабета у крыс [27]. Экстракт левзеи ускоряет половое созревание, открытие вагины и сроки первых родов у крыс [59].

В плане изучения механизма стимулирующего и адаптогенного действия родиолы нами совместно с С.Г. Чердынцевым и Н.Г. Герасимовой проведено сравнительное исследование влияния препаратов родиолы, элеутерококка, левзеи и пиридрола на функцию щитовидной железы, надпочечников, тимуса и половых желез [415].

6.1. Щитовидная железа

Гормоны щитовидной железы, помимо влияния на обмен веществ, усиливают специфическую и неспецифическую резистентность организма, в частности, стимулируют активность макрофагов и способствуют выработке антител [72].

Нами в экспериментах на 124 взрослых кроликах исследовано влияние препаратов родиолы на функцию щитовидной железы, оцениваемую по динамике накопления радиоактивного изотопа йода (J^{131}). Салидрозид (10–12 мг/кг) и деалкоголизированный жидкий экстракт родиолы (1 мл/кг) вводили подкожно. J^{131} (2–5 мкКu) в 0,5 мл физиологического раствора инъецировали внутривенно через 30 мин после введения исследуемых препаратов. Радиоактивность железы и крови определяли через 2, 24, 48 и 72 ч.

Таблица 37

Влияние салидрозида на накопление радиоактивного йода щитовидной железой кроликов (M±m; средние из 6–12 наблюдений)

Время, ч	Радиоактивность щитовидной железы, % к введенной дозе								
	Интактные животные			С удаленными полушариями			Гипофизэктомированные		
	контроль	салидрозид	p	контроль	салидрозид	p	контроль	салидрозид	p
2	11,7±1,5	13,2±0,3	0,33	10,7±0,5	9,5±0,3	0,12	4,8±0,2	5,6±0,4	0,214
24	8,8±1,1	13,3±0,6	0,044	4,6±0,8	4,8±0,3	0,41	2,2±0,4	2,7±0,2	0,28
48	7,5±0,8	11,6±0,6	0,001	2,9±0,9	4,1±0,2	0,21	2,0±0,2	1,8±0,1	0,38
72	6,5±0,8	9,7±0,6	0,044	1,7±0,5	2,4±0,2	0,21	–	–	–

Салидрозид значительно активировал функцию щитовидной железы у кроликов (табл. 37). Радиоактивность железы у подопытных животных с 24-го по 72-й ч наблюдения была выше, чем у контрольных ($p<0,05$). Аналогичные результаты получены при исследовании влияния на функциональное состояние щитовидной железы кроликов и крыс подкожных инъекций пиридрола (0,5–1 мг/кг), а также деалкоголизированных экстрактов элеутерококка, женьшеня и левзеи (1 мл/кг) [526].

Для выяснения роли головного мозга в механизме усиления функции щитовидной железы препаратами родиолы изучено их влияние на накопление J^{131} в щитовидной железе кроликов на фоне наркоза хлоралгидратом (150 мг/кг внутривенно) или частичной экстирпации полушарий головного мозга. Исследуемые препараты вводили одновременно с хлоралгидратом. Опыты на бесполушарных животных начинали через 20 дней после операции. Хлоралгидрат, как и удаление полушарий головного мозга, тормозил захват J^{131} щитовидной железой. На этом фоне не проявлялся активирующий эффект стимуляторов: накопление J^{131} в щитовидной железе у контрольных и опытных животных происходило в одинаковой степени (см. табл. 37).

Известно, что регулирующее влияние больших полушарий головного мозга на щитовидную железу может осуществляться через гипофиз, поэтому представляло интерес исследовать действие препаратов родиолы на фоне гипофизэктомии. Удаление гипофиза резко снижало активность щитовидной железы, что выражалось в меньшем захвате J^{131} железой оперированных животных. Введение салидрозида гипофизэктомированным кроликам (табл. 37) не внесло существенных из-

менений в процесс накопления радиоактивного йода щитовидной железой, хотя у интактных животных эти препараты значительно активизировали ее функцию.

Применение стимуляторов ЦНС для устранения явлений утомления при значительной физической нагрузке послужило основанием исследовать их влияние на функцию щитовидной железы у добровольцев – студентов факультета физического воспитания Томского педагогического университета. Экстракты родиолы, элеутерококка, левзеи назначали внутрь по 1 мл на прием однократно через 30 мин после физической нагрузки (интенсивная игра в баскетбол в течение 40 мин). В контроле вводили соответствующее количество подкрашенного 40% спирта. Радиоактивный йод испытуемые принимали внутрь через 2 ч после окончания нагрузки. Радиоактивность железы определяли через 1, 4 и 24 ч после введения J^{131}.

В контрольных наблюдениях содержание радиоактивного йода в щитовидной железе исследуемых лиц составило в указанные сроки измерений 3,9±0,1; 5,7±0,5; 10,2±0,6%. После введения экстракта родиолы через 1 ч в щитовидной железе обнаружено 4,8±0,5% J^{131}, через 4 ч – 7,7±0,6% и через сутки – 14,1±0,8%. Экстракты элеутерококка и левзеи также вызывали повышение накопления J^{131}. Процент содержания соответственно составлял: через 1 ч – 4,9±0,5 и 5,4±0,4; через 4 ч – 7,5±0,5 и 8,4±0,7; через сутки – 14,5±0,8 и 15,1±0,7 от введенной дозы.

Назначение исследуемых препаратов на фоне мышечного утомления сопровождалось более интенсивным накоплением радиоактивного йода в щитовидной железе. Так, через 24 ч после приема J^{131} в контроле радиоактивность железы составила (%): 11,3±0,2, после введения экстрактов родиолы – 21,0±2,3, элеутерококка – 16,8±0,8, левзеи – 21,7±0,9.

Таким образом, все исследованные стимуляторы ЦНС повышали накопление радиоактивного йода в щитовидной железе. У кроликов этот эффект не проявлялся на фоне наркоза хлоралгидратом, частичной экстирпации больших полушарий головного мозга, удаления гипофиза и блокирования синтеза тиреоидного гормона 6-метилтиоурацилом. По-видимому, активирующее действие психостимуляторов на щитовидную железу осуществляется через систему большие полушария головного мозга – гипофиз.

Для выяснения роли других эндокринных желез в механизме активирующего влияния салидрозида на функцию щитовидной железы

Таблица 38

Влияние салидрозида на накопление радиоактивного йода щитовидной железой кроликов (M±m; средние из 8–12 наблюдений)

Время, ч	Радиоактивность щитовидной железы, % к введенной дозе				
	Фон	Кастрация		Тимэктомия	
		контроль	салидрозид	контроль	салидрозид
2	12,1±1,8	8,5±0,5	9,6±0,5	10,1±0,2	10,4±0,5
24	12,2±1,9	7,3±1,3	7,8±0,9	4,4±0,2	5,6±0,6
48	11,8±2,5	5,8±2,0	6,8±1,1	2,7±0,1	2,9±0,3
72	10,0±0,7	3,1±1,3	3,6±0,3	1,7±0,2	1,9±0,2

С.Г. Чердынцев [526] провел соответствующие эксперименты на фоне удаления половых желез и тимуса. Тесная функциональная связь половых желез с щитовидной общеизвестна. Нарушение функции последней может привести к расстройствам: полового развития, овуляции, беременности и менструации. С другой стороны, экспериментальными исследованиями выявлено понижение активности щитовидной железы кроликов в последние дни беременности.

Опыты проведены на 15 кастрированных кроликах через 10–12 дней после операции. Кастрация сопровождалась значительным понижением накопления J^{131} щитовидной железой (табл. 38). Введение салидрозида (20 мг/кг) не повлияло на функцию щитовидной железы кастрированных животных, хотя и сохранилась тенденция к увеличению накопления J^{131}. По-видимому, понижение тонуса больших полушарий головного мозга вследствие кастрации и снижение функции гипофиза по механизму обратной связи приводят к ослаблению стимулирующего эффекта салидрозида на щитовидную железу.

Тимэктомию производили у кроликов в 6-месячном возрасте по методике, разработанной в нашей лаборатории [526]. Эксперименты по радиоиндикации щитовидной железы начинали через 20 дней после операции. Полноту удаления вилочковой железы определяли посмертно.

Тимэктомия вызывала резкое снижение накопления J^{131} в щитовидной железе (см. табл. 38). Особенно значительны различия в накоплении радиоактивного йода железой контрольных и подопытных животных через сутки и более после его введения. Вероятно, в связи с нарушением синтеза тиреоидного гормона J^{131} в виде неорганического соединения быстрее выводится из организма. Введение салидрозида существенно не повлияло на накопление железой радиоактивного йода.

Следовательно, удаление половых желез или вилочковой железы блокирует стимулирующее влияние салидрозида на щитовидную железу. Эти данные свидетельствуют в пользу ранее высказанного представления о роли гормонального фона в реализации эффектов препаратов родиолы.

6.2. Надпочечники и тимус

Важнейшим показателем биологической активности фитоадаптогенов является их оптимизирующее воздействие на состояние гипоталамо-гипофизарной и симпатоадреналовой систем организма. Адаптогенные препараты не меняют функциональной активности этих систем у интактных животных, но снижают их избыточную активность в условиях экстремального воздействия на организм.

По нашим данным, адаптогенное действие препаратов родиолы (см. гл. VII) в условиях целого организма в значительной степени реализуется через большие полушария головного мозга, причем в этом эффекте принимает участие и ряд эндокринных желез, в частности гипофиз-адреналовая система, создающих определенный гормональный фон организма. В плане дальнейшего развития этих представлений изучено влияние салидрозида в сравнении с пиридролом на функциональное состояние коры надпочечников и вилочковой железы у интактных животных и при мышечной нагрузке различной длительности, которую можно рассматривать как стрессорное воздействие [438].

Опыты проведены на 307 белых крысах-самцах массой 120–150 г. Животные плавали в аквариуме при температуре 29–30 °С в течение: а) 5 ч; б) 7 дней по 3 ч ежедневно, в) 6 дней по 2 раза в день с перерывом в 1 ч до крайней степени утомления (крысы начинали тонуть); животным этой группы к хвосту прикрепляли груз из расчета 4 г на 100 г массы тела. По окончании плавания крысы подвергались декапитации под легким эфирным наркозом.

Для характеристики функционального состояния коры надпочечников определяли: содержание в них свободной аскорбиновой кислоты и холестерина, в плазме периферической крови – уровень 11-оксикортикостероидов. Для гистохимического исследования вырезали кусочки из надпочечников и вилочковой железы. Ткани надпочечников фиксировали 12% нейтральным формалином с последующим приготовлением срезов на замораживающем микротоме и окраской карбол-уксусным суданом III по Джексону. Ткани вилочковой железы фикси-

ровали жидкостью Карнуа, заливали в парафин и определяли ДНК посредством реакции Фельгена. Салидрозид (20 мг/кг) и пиридрол (1 мг/кг) вводили подкожно: однократно перед 5-часовым плаванием и ежедневно по 1 разу в день при многодневных нагрузках.

Ранее [527] было установлено, что однократная инъекция крысам родозина (1 мл/кг) и пиридрола (1 мг/кг), а также курсовое введение этих препаратов в течение 10 дней существенно не отражаются на функции коры надпочечников и состоянии вилочковой железы. Под влиянием 10-дневного назначения экстракта элеутерококка (1 мл/кг) в надпочечниках отмечено некоторое снижение концентрации холестерина и существенное уменьшение содержания аскорбиновой кислоты ($p<0{,}001$).

В наших экспериментах 5-часовое плавание крыс сопровождалось значительным увеличением уровня 11-ОКС в плазме крови (с 10,7 до 17,9 мкг%), снижением в тканях надпочечников содержания холестерина (на 31%) и аскорбиновой кислоты (на 39%) (табл. 39). Гистохимическое исследование распределения липидов и аскорбиновой кислоты также показало, что 5-часовое плавание приводит к заметному уменьшению количества указанных веществ в надпочечниках; капли липидов в пучковой зоне очень мелкие, находятся только в наружных участках ее; глыбки аскорбиновой кислоты в клетках сетчатой зоны крыс встречаются в меньшем количестве, чем у интактных животных [25].

Со стороны вилочковой железы, которая функционально связана с надпочечниками, в особенности при стрессорных ситуациях [620], отмечено резкое снижение массы (на 50%). Реакцией Фельгена выявляется значительное уменьшение количества лимфоцитов в корковом веществе по сравнению с интактными животными. Распределение ДНК в ядрах сохранившихся лимфоцитов необычное, во многих из них ДНК обнаруживается в виде различной величины глыбок, без особого порядка разбросанных по кариоплазме. В последней имеются участки, не содержащие глыбок. В других лимфоцитах ДНК определяется только около ядерной мембраны. Таким образом, результаты реакции Фельгена на срезах вилочковой железы показывают резкое уменьшение количества лимфоцитов, что характерно для инволюции этого органа, обнаруженной и при стрессе [129].

---

[25] Гистохимические исследования свидетельствуют о сохранении эндогенных катехоламинов в ткани надпочечников и адренергических волокнах миокарда при стрессе после предварительного курсового введения экстракта родиолы [313].

Таблица 39

Влияние салидрозида и пиридрола на некоторые показатели функционального состояния надпочечников и вилочковой железы крыс при мышечных нагрузках

Условия опыта	11-ОКС в крови, мкг%	Содержание в надпочечниках		Масса вилочковой железы, мг
		холестерина, мг/г	аскорбиновой кислоты, мг%	
Плавание 5 ч				
Исходный фон	10,7±0,9	37,7 ±3,2	288±19,8	323±22,0
Контроль	17,9±1,7	26,2±2,6	176±9,7	160±21,7
$p_ф$	0,002	0,005	0,000	0,000
Салидрозид	11,1±0,9	22,8±1,5	206±16,3	232±12,8
$p_ф$	0,7	0,001	0,007	0,003
$p_к$	0,002	0,3	0,1	0,011
Пиридрол	20,0±1,8	8,0±0,4	176±9,5	416±30,0
$p_ф$	0,000	0,000	0,000	0,024
$p_к$	0,5	0,002	0,5	0,000
Ежедневное плавание по 3ч в течение недели				
Исходный фон	10,7±0,9	37,7±3,2	288±19,8	323±22,0
Контроль	12,0±0,9	28,0±3,0	168±11,8	192±15,9
$p_ф$	0,3	0,043	0,000	0,000
Салидрозид	10,1±0,4	23,4±4,3	182±20,9	217±23,9
$p_ф$	0,6	0,016	0,002	0,005
$p_к$	0,7	0,4	0,6	0,4
Пиридрол	12,7±1,2	29,0±9,9	165±8,7	113±13,1
$p_ф$	0,2	0,4	0,000	0,000
$p_к$	0,4	0,9	0,8	0,002
Ежедневное плавание до утомления в течение 6 дней				
Исходный фон	10,7±0,9	29,2±0,8	331±20,3	440±25,6
Контроль	6,2±0,7	17,0±1,8	181м17,5	182±11,7
$p_ф$	0,001	0,000	0,000	0,000
Салидрозид	9,5±0,7	18,4±2,1	324±17,0	186±17,5
$p_ф$	0,3	0,000	0,8	0,000
$p_к$	0,005	0,6	0,000	0,8
Пиридрол	8,5±0,6	15,9±1,8	233±14,1	187±9,5
$p_ф$	0,06	0,000	0,001	0,000
$p_к$	0,024	0,7	0,003	0,8

Описанные выше изменения в надпочечниках и вилочковой железе указывают на стимуляцию гипофиз-адреналовой системы и позволяют рассматривать плавание крыс в течение 5 ч как стадию тревоги общей адаптационной реакции. Профилактическое однократное введение животным салидрозида препятствовало развитию стресс-реакции. Уровень 11-ОКС в плазме крыс, плававших после инъекции салидрозида, существенно не отличался от исходного фона и составлял

11,1 мкг%; количественное содержание в тканях надпочечников аскорбиновой кислоты и холестерина уменьшалось на фоне действия салидрозида примерно в такой же степени, как и в контрольной группе животных (табл. 38); гистохимически у животных опытной группы не обнаружено значительных изменений в распределении липидов и аскорбиновой кислоты в коре надпочечников по сравнению с нормой.

Салидрозид тормозил инволюцию вилочковой железы (снижение массы лишь на 28%). Судя по реакции Фельгена, количество лимфоцитов в корковом веществе увеличено по сравнению с предыдущей серией. Ядра лимфоцитов окрашены значительно ярче, хотя распределение ДНК в них не совсем обычное (слишком интенсивно окрашена кариоплазма).

Совершенно иные изменения со стороны надпочечников и вилочковой железы при 5-часовом плавании вызывал пиридрол. Уровень 11-ОКС в плазме крови под влиянием препарата существенно не менялся по сравнению с контрольной группой и почти в 2 раза превышал исходный фон, резко было снижено содержание в надпочечниках холестерина и аскорбиновой кислоты (табл. 39). Вместе с тем пиридрол вызывал статистически достоверное увеличение массы вилочковой железы (до 416 мг) и незначительно повышал количество лимфоцитов по сравнению с фоновыми опытами. В их ядрах обнаружена довольно интенсивная окраска кариоплазмы, в которой встречаются крупные, беспорядочно разбросанные фельген-позитивные глыбки.

Более длительная дозированная мышечная нагрузка (плавание крыс по 3 ч в течение недели) сопровождалась наступлением второй стадии стресса – стадии резистентности. Действительно, по окончании плавания уровень 11-ОКС в крови подопытных животных существенно не отличался от исходного фона и составлял 12,0 мкг%. Содержание в надпочечниках холестерина и аскорбиновой кислоты снижалось примерно в такой же степени, как и после 5-часового плавания. Гистохимическое изучение вилочковой железы в данной серии опытов позволило выявить лишь незначительные отклонения от нормы в количестве лимфоцитов и распределении в них ДНК.

Введение салидрозида не отражалось на уровне 11-ОКС в крови, содержании в надпочечниках холестерина и аскорбиновой кислоты. Гистохимический анализ вилочковой железы после введения салидрозида свидетельствовал об отчетливом увеличении количества лим-

фоцитов по сравнению с контрольной группой животных. Кариоплазма лимфоцитов, как правило, равномерно и необычно ярко окрашена. На этом фоне удается рассмотреть довольно часто встречающиеся глыбки фельген-позитивного материала. Пиридрол в аналогичных условиях опыта существенно не изменял количества лимфоцитов в корковом веществе вилочковой железы. Ядра лимфоцитов плохо видны вследствие неотчетливости контуров ядерной мембраны и неяркого окрашивания кариоплазмы.

В следующей серии опытов мы использовали недозированную мышечную нагрузку большей интенсивности и длительности: животных заставляли плавать с дополнительным грузом в течение 6 дней по 2 раза в день с перерывом в 1 ч до полного утомления. Суммарное время плавания каждой крысы контрольной группы в среднем составляло 650±19 мин. После такого воздействия у животных наступали изменения функционального состояния коры надпочечников, оцениваемые нами как стадия истощения стресса. Уровень 11-ОКС в плазме крови снижался на 42% по сравнению с исходным фоном и составлял 6,2 мкг%. В ткани надпочечников значительно уменьшалось содержание холестерина и аскорбиновой кислоты. Ядра лимфоцитов вилочковой железы едва окрашены, в них нечетко выявляется ядерная мембрана, на фоне бледной кариоплазмы обнаруживаются единичные глыбки, состоящие из ДНК. Встречаются ядра в виде бледно окрашенных бесформенных комочков. ДНК в эпителиальных клетках, как правило, локализована под ядерной мембраной и в единичных глыбках, расположенных без особого порядка. Общее количество лимфоцитов органа по сравнению с фоном заметно снижено.

Крысы, получавшие салидрозид и пиридрол, плавали 1100±32 и 800±39 мин соответственно, т.е. на 450 и 150 мин дольше контрольных животных (p=0,000 и 0,004). Оба препарата препятствовали снижению уровня 11-ОКС в плазме крови и содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Однако по влиянию на работоспособность и антистрессорному действию салидрозид существенно превосходил пиридрол. Несмотря на то, что крысы, которым вводили салидрозид, плавали дольше (p=0,000), изменения функции коры надпочечников у них выражены в меньшей степени (концентрация 11-ОКС в плазме и аскорбиновой кислоты в надпочечниках близка к исходному фону), чем в группе животных, получавших пиридрол.

Аналогичная закономерность обнаружена и при гистохимическом анализе вилочковой железы. У крыс, получавших салидрозид, было больше лимфоцитов с ярко окрашенными ядрами. На фоне действия пиридрола увеличение количества лимфоцитов по сравнению с контролем менее выражено. Ядра лимфоцитов бледные, в них преобладают единичные крупные глыбки, расположенные на едва заметно окрашенном фоне.

Таким образом, салидрозид препятствовал проявлению реакции тревоги; пиридрол, напротив, усиливал гиперфункцию коры надпочечников. Оба препарата существенно не влияли на фазу резистентности и задерживали наступление стадии истощения стресса. Последний эффект был более выражен в опытах с введением салидрозида. Следовательно, регулирующее влияние препаратов родиолы направлено на нормализацию состояния коркового слоя надпочечников. Оно обнаруживается лишь в тех случаях, когда дополнительные воздействия, применяемые в качестве функциональных нагрузок, вызывают возбуждение или истощение гипофизарно-надпочечниковой системы.

При иммобилизационном стрессе экстракт родиолы препятствовал повышению уровня АКТГ и восстанавливал чувствительность гипоталамо-гипофизарного комплекса к действию дексаметазона [279].

6.3. Поджелудочная железа

Противодиабетические свойства экстракта родиолы исследованы при аллоксановом диабете, который является моделью инсулинзависимого диабета [332]. Беспородным крысам-самцам и мышам линии SHR внутрибрюшинно инъецировали аллоксан (130 и 310 мг/кг соответственно). Через 48 ч в течение 6 дней животным вводили в желудок деалкоголизированный экстракт родиолы (1,5 мл/кг). Противодиабетическую активность фитопрепарата оценивали с помощью глюкозотолерантного теста: 5 г/кг глюкозы внутрь в виде 20% раствора.

Через 8 дней после введения аллоксана у крыс контрольной группы по сравнению с интактными животными был статистически достоверно повышен базальный уровень глюкозы и глюкагона и снижен уровень инсулина. У мышей и крыс при ГТТ толерантность к глюко-

зе снижалась в 2,2 и 2,7 раза соответственно. Кроме того, у мышей на 60% понижено содержание гликогена в печени.

Экстракт родиолы при аллоксановом диабете проявил гипогликемические свойства, существенно снизив концентрацию глюкозы в крови мышей и крыс при ГТТ и повысив содержание гликогена в печени мышей. Препарат оказал положительное влияние на функцию инсулярного аппарата поджелудочной железы, существенно увеличив содержание инсулина в крови при ГТТ. Кроме того, под воздействием экстракта родиолы при аллоксановом диабете отмечено восстановление свойственного интактным животным при ГТТ снижения содержания в крови глюкагона и СЖК [26].

Таким образом, противодиабетические свойства экстракта родиолы обусловлены его инсулиногенным и гипоглюкагонемическим действием.

6.4. Половые железы

Н.Д. Герасимовой [73–75] изучено влияние родозина на эстральный цикл самок белых мышей. Опыты выполнены на половозрелых, инфантильных и кастрированных животных. Родозин в дозе 2,5 мл/кг инъецировали внутримышечно ежедневно: половозрелым мышам в течение 4 нед, инфантильным и кастрированным – 3 нед.

Внутрисекреторная функция яичников оценивалась по следующим показателям: масса рогов матки и яичников, состояние проводящих путей, наступление течки у половозрелых животных, изменение эстрального цикла по картине влагалищных мазков у половозрелых самок. По окончании опыта производилось макроскопическое и гистологическое изучение яичников и рогов матки.

Курсовое введение родозина половозрелым мышам сопровождалось удлинением продолжительности течки до 2,8 дня (у контрольных животных 1,3 дня), укорочением периода покоя до 2,2 дня (в контроле 3,8 дня), изменением соотношения количества эстральных дней и дней покоя в сторону увеличения относительного числа дней эструса (с 29 до 56%). У мышей, получавших родозин, наблюдалось статистически значимое увеличение массы рогов матки и яичников

---

[26] Значительный гипогликемический эффект оказывает полисахарид В, выделенный из Rh. sachalinensis, при внутрибрюшинной или подкожной инъекции мышам в дозах 50 и 100 мг/кг, но не при введении в желудок [565, 567].

Таблица 40

Влияние родозина на массу рогов матки и яичников (мг) самок белых мышей (M±m; средние из 10–12 наблюдений)

Условия опыта	Масса рогов матки	Масса яичников
Половозрелые	39,6±4,11	6,4±0,65
Половозрелые + родозин	59,5±1,59	9,1±0,45
Инфантильные	24,0±7,79	7,4±0,43
Инфантильные + родозин	25,0±4,76	8,0±0,75
Кастрированные	41,1±6,34	–
Кастрированные + родозин	42,5±5,72	–

соответственно до 59,5±1,59 и 9,1±0,45 мг (у контрольных животных – 39,6±4,11 и 6,4±0,65 мг).

У подавляющего большинства подопытных животных обнаружено увеличение количества растущих фолликулов и объема яйцеклеток. В последних выявлены укрупненные ядра с большим, чем в контроле, числом ядрышек. Кроме того, под влиянием родозина происходили накопление РНК в цитоплазме яйцевых клеток, пролиферация и набухание покровного и железистого эпителия рогов матки, появление в эндометрии децидуальных клеток.

Таким образом, родозин стимулирует внутрисекреторную функцию яичников, в частности стадию овогенеза. Наряду с этим наступает более выраженная подготовка к восприятию оплодотворенного яйца.

С целью выявления возможного эстрогенного и гонадотропного действия родозина были проведены эксперименты на кастрированных и инфантильных самках белых мышей. Кастрация существенно не отражалась на массе тела, но масса рогов матки снижалась (табл. 40). Родозин не оказывал существенного влияния на массу кастрированных животных, а также на массу рогов матки. Исследование влагалищных мазков показало, что при кастрации прекращается циклическая деятельность половых желез. Чистой стадии "чешуек", характерной для эструса, как у контрольных животных, так и после введения родозина выявить не удалось. При микроскопическом исследовании не обнаружено гиперемии рогов матки, обычно появляющейся после введения эстрогенных веществ. Обращает внимание, что морфологические изменения в рогах матки, вызванные кастрацией, оказались менее выражены у животных, получавших родозин.

По-видимому, препарат благоприятно влияет на трофику органов половой сферы. Аналогичным действием, как известно, обладают эстрогены.

Систематическое введение родозина неполовозрелым самкам белых мышей в течение трех недель существенно не отразилось на скорости полового созревания животных. Эстральная реакция наступила в те же сроки и имела ту же динамику, что и в контроле. Не обнаружено существенных различий в массе яичников и рогов матки, а также в скорости созревания фолликулов. Очевидно, родозин не обладает гонадотропными свойствами.

Удлинение фазы эструса и укорочение промежуточных фаз эстрального цикла под влиянием родозина у половозрелых самок и отсутствие этого эффекта у инфантильных и кастрированных особей позволяют предположить, что для проявления стимулирующего действия препаратов родиолы на половую сферу самок необходим определенный гормональный фон.

Влияние 10% настойки родиолы на овуляторную функцию исследовано на половозрелых самках крыс и кроликов с нормальным эстральным циклом [32]. Однократное введение 0,2 мл препарата крысам в стадии проэструса достоверно не влияло на их овуляторную функцию. При курсовом введении в течение 10–15 дней препарат существенно изменял репродуктивную функцию крыс: увеличивалась продолжительность эструса до 2,9 дней (в контроле 1,2 дня), сокращался период покоя до 2,1 дня (в контроле 3,9 дней), изменялось соотношение количества эстральных дней и покоя в сторону увеличения относительного числа дней эструса (с 29 до 56%), статистически достоверно по сравнению с контролем возрастали масса яичников (с 26,6±1,7 до 37,4±1,4 мг/100 г) и число ооцитов, извлеченных из яйцеводов (с 10,6±0,5 до 15,2±1,0). У крольчих настойка родиолы при курсовом введении также стимулировала овуляцию – по сравнению с контролем статистически достоверно возросло число проовулировавших фоликулов (с 10,0±1,3 до 13,9±0,7).

У настоя родиолы розовой в опытах на рыбках гуппи выявлены андрогенные свойства [181], эквивалентные эффекту метилтестостерона в концентрации 0,25 мг%; предполагается также наличие у препарата анаболической активности.

Гонадотропная активность экстракта родиолы и наличие в его составе фенольных соединений послужили основанием для апробации

экстракта родиолы в качестве средства профилактики глюкокортикоидного остеопороза [180]. Экстракт родиолы (1 мл/кг) или препарат сравнения иприфлавон (10 мг/кг) вводили в желудок в сочетании с преднизолоном (5 мг/кг) крысам-самцам в течение 30 дней. Оба препарата существенно уменьшали экскрецию кальция и оксипролина с мочой, а также снижали фосфатурию по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы животных, получавших только преднизолон.

6.5. Печень

Исходя из имеющихся в литературе сведений [436] об усилении стимуляторами ЦНС секреции желчи, Л.И. Дубро и М.И. Соловьева [107, 108] исследовали холеретическую активность препаратов родиолы и пиридрола в хронических опытах на 7 собаках с постоянной фистулой желчного пузыря и влияние этих препаратов на выделение с желчью бромсульфалеина. Родозин в дозах 0,1–0,5 мл/кг оказывал нормализующее действие на холерез. Так, при низком уровне фоновой секреции увеличение желчеотделения достигало 100–300%. Напротив, при повышенном холерезе секреция желчи снижалась. При нормальном уровне желчеотделения проявлялся лишь слабый холеретический эффект. Пиридрол (0,1 и 1 мг/кг) оказывал незначительное и непостоянное стимулирующее действие на желчеотделение.

Экскреторную функцию печени исследовали на морских свинках. Родозин (1 мл/кг) и салидрозид (20 мг/кг) ускоряли выделение БСФ с желчью, пиридрол (0,1 и 1 мг/кг) существенно не влиял на этот процесс.

Экстракт родиолы, настойка из биомассы культуры ткани этого растения, а также розавин, розин, розиридин и салидрозид обладают гепатопротективными свойствами на фоне интоксикации CCl_4 [23, 223, 559]. В экспериментах на крысах экстракт родиолы и деалкоголизированная настойка из культуры ткани препятствовали вызываемому тетрахлорметаном удлинению гексеналового сна, выходу в кровь аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) и ЩФ, устраняли нарушения экскреторной функции печени (уменьшали задержку БСФ, снижали содержание общего и конъюгированного билирубина). У животных, получавших препараты, значительно слабее были выра-

жены дистрофические изменения в печени: меньшая вакуолизация цитоплазмы, лишь отдельные элементы жировой дистрофии, отсутствовали признаки некроза [27].

6.6. Сердечно-сосудистая система

В экспериментах на анестезированных собаках показано, что экстракт Rh. capsules снижает потребление кислорода миокардом и резистентность коронарных артерий, существенно не влияя на величину коронарного кровотока [649].

В гл. VII детально изложены материалы по экспериментальному исследованию кардиопротективного и антиаритмического действия экстракта родиолы розовой. Соответствующие клинические данные приведены в гл. VIII.

---

[27] Исследование влияния экстракта корней Rh. sachalinensis на экспрессию индуцибельного гена NO-синтетазы в макрофагах RAW 264.7 и фетальных гепатоцитах мышей линии BNL CL.2 выявило активизацию препаратом синтеза окиси азота в γ-интерферон-праймированных клетках [607,621]. Авторы полагают, что БАВ родиолы являются источником вторичного триггерного сигнала для индукции NO-синтетазы при экспрессии м-РНК. Поскольку окись азота участвует во многих физиологических и патологических реакциях, увеличение синтеза NO – один из возможных механизмов терапевтического эффекта родиолы при заболеваниях печени.

Глава VII

АДАПТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ РОДИОЛЫ

Препараты родиолы, как и другие представители группы женьшеня, обладают адаптогенными свойствами. Они повышают сопротивляемость организма к вредному влиянию различных факторов химической, физической и биологической природы. Именно эти свойства позволяют отнести их к группе адаптогенов или модификаторов биологического ответа (biological response modifiers) – лекарственных средств, облегчающих адаптацию (приспособление) организма (вследствие регуляции процессов гомеостаза) к различным неблагоприятным воздействиям. Преимуществом этих средств является также их малая токсичность, большая терапевтическая широта, отсутствие фазы отрицательного последействия и привыкания, даже при длительном их применении [28].

Значение адаптогенов как корректоров гомеостаза особенно велико в настоящее время в связи с возрастающим загрязнением окружающей среды ксенобиотиками и нервно-психическим перенапряжением, что способствует возникновению различных заболеваний. Адаптогенные препараты позволяют современному человеку лучше приспосабливаться к многообразию отрицательных воздействий, повышая его резистентность к экстремальным факторам [51].

По мнению Н.В. Лазарева [256–259], адаптогенное действие лекарственных веществ обусловлено развитием в организме "состояния неспецифически повышенной сопротивляемости". Оно выявляется, как правило, в тех случаях, когда необходимо напряжение компенсаторно-защитных механизмов организма, причем СНПС выражается двояким образом: в виде повышения устойчивости к дополнительным нагрузкам (например, повышение работоспособности) и в виде регулирующего эффекта. Проявлением последнего можно считать бо-

---

[28] См. обзор [593].

лее быструю нормализацию возникших при различных экзогенных и эндогенных воздействиях сдвигов, независимо от их вектора по отношению к исходному фону.

В формировании СНПС, по-видимому, участвуют высшие отделы ЦНС и некоторые эндокринные железы. В.Я. Русин [398], исследуя механизмы развития СНПС с помощью фармакологических веществ, избирательно блокирующих функцию различных отделов нервной системы, выявил существенную роль в развитии СНПС ретикулярной формации ствола мозга. Несомненно участие в механизме формирования СНПС гипофизарно-адреналовой системы [50, 397].

СНПС можно достигнуть двумя путями: 1) постепенно приучая организм к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды и 2) введением лекарственных веществ, обладающих адаптогенными свойствами (адаптогенов).

По современным представлениям, наиболее характерными свойствами адаптогенов следует считать: активизацию защитных сил организма за счет оптимизации функций связанных между собой защитных систем (нервной, нейроэндокринной и иммунной), а также процессов обмена веществ; защиту от экстремальных воздействий и стимуляцию регенераторных процессов [39].

В предыдущих главах было описано повышение препаратами родиолы мышечной работоспособности, что является одним из важных признаков формирования в организме СНПС и обнаруживается при применении различных функциональных нагрузок.

В этой главе мы рассмотрим адаптогенные свойства родиолы при некоторых экспериментальных воздействиях, вызванных факторами химической и биологической природы.

Антитоксическое действие препаратов родиолы проявляется по отношению к различным химическим веществам. Как и другие адаптогены, они обладают антигипнотическими и антинаркозными свойствами. В табл. 41 обобщены результаты исследования антинаркозного действия препаратов родиолы и элеутерококка. Экстракт родиолы (деалкоголизированный), родозин и салидрозид, введенные белым мышам подкожно или внутрибрюшинно за 30–60 мин до воздействия наркотика, ослабляли наркозный эффект (удлиняли время засыпания и сокращали продолжительность сна) бензина, барбитал-натрия, гексенала, эфира и не оказывали пробуждающего действия по отношению

Таблица 41

Антинаркозное действие препаратов родиолы и элеутерококка [6, 111]

Условия опыта	Доза, мл(мг)/кг	Кол-во мышей	Время наступления сна, мин		Длительность сна, мин	
			M±m	p	M±m	p
Барбитал-натрий (150 мг/кг)*						
Контроль	5	23	33±4,5		237±25,6	
Экстр. родиолы	5	39	38±4,6	0,42	133±22,8	0,002
Салидрозид	(100)	35	35±1,8	0,68	147±10,5	0,002
Бензин (50 мг/л)**						
Контроль	5	10	33±3,7		11±3,7	
Родозин	5	10	44±2,8	0,015	2±0,4	0,015
Экстр. элеутерококка	5	10	42±3,1	0,071	3,2±0,4	0,035
Ацетон (120 мг/л)						
Контроль	5	17	32±1,1		5±1,2	
Родозин	5	17	33±1,0	0,48	6,0±1,2	0,54
Экстр. элеутерококка	5	17	34±1,3	0,27	5,3±0,7	0,84
Гексенал (70 мг/кг)						
Контроль	5	10	9±0,2		39±2,3	
Родозин	5	10	16±0,5	0,000	21±0,6	0,000
Экстр. элеутерококка	5	10	15±0,8	0,000	20±0,9	0,000
Хлоралгидрат (300 мг/кг)						
Контроль	5	10	21±1,3		19±2,2	
Родозин	5	10	19±1,4	0,31	20±2,6	0,54
Экстр. элеутерококка	5	10	20±1,8	0,61	19±1,9	1,0
Эфир (0,45 мл/л) ***						
Контроль	5	10	118±2,7		156±3,6	
Родозин	5	10	151±3,2	0,000	118±1,6	0,000
Экстр. элеутерококка	5	10	145±2,7	0,000	127±3,7	0,000

* Барбитал-натрий, гексенал и хлоралгидрат вводили подкожно.

** В парах бензина мыши находились 60 мин, ацетона – 50 мин, эфира – 5 мин, затем животных извлекали из камеры и фиксировали длительность сна.

*** В опытах с эфиром время в секундах.

к хлоралгидрату [29] и ацетону. Наиболее сильное антинаркозное действие выявлено в опытах с бензином. Так, если длительность сна контрольных мышей при действии наркотика принять за 100%, то у животных, получавших предварительно родозин, она составляла в опытах с бензином 19%, гексеналом и барбитал-натрием – 54 и 62% соответственно. Введение мышам 0,1 мл экстракта родиолы в течение 10 дней увеличивало $ЛД_{50}$ 40% этилового спирта с 24,1 до 56,2 мл/кг.

[29] В экспериментах И.Л. Зеленской экстракт родиолы (0,5 мл/кг внутрь) сократил продолжительность сна мышей, вызванного хлоралгидратом (300 мг/кг внутрибрюшинно), с 48,3±5,3 мин (в контроле) до 15,8±2,3 мин [130].

Выделенные из родиолы розовой и родиолы морозной розавин, розарин, розин, розиридин и алгинозид (см. гл. I) также обладают антигипнотическими свойствами. Аналогично салидрозиду они проявили пробуждающее действие по отношению к снотворному эффекту хлоралгидрата и барбитал-натрия [455, 456]. *п*-Тирозол (10 мг/кг в желудок) ослаблял эффект хлоралгидрата и не проявлял пробуждающего действия на фоне гексенала [330].

Исследования М.И. Зотовой на 12 добровольцах (мужчины в возрасте 20–28 лет) с помощью корректурного теста по вышеописанной методике (см. гл. III) выявили положительное влияние экстракта родиолы на умственную деятельность при одновременном назначении со 100 мл 40% этилового спирта. В контрольных наблюдениях через час после приема спирта число прокорректированных знаков существенно не изменилось, но резко возросло количество ошибок (на 77%). У лиц, получавших спирт с добавлением 10 капель экстракта родиолы, число ошибок увеличилось лишь на 15%.

Судя по наблюдениям А.И. Елькина [114], антинаркотический эффект препаратов родиолы осуществляется при участии м- и н-холинореактивных систем. На фоне действия холинолитиков: пентамина (100 мг/кг), пахикарпина (50 мг/кг) и атропина (1,6 мг/кг) – антигипнотическое влияние родозина на показатели гексеналового сна либо не проявлялось, либо наступало удлинение продолжительности сна (извращение эффекта).

Антитоксическое действие родиолы выявлено по отношению к метгемоглобинобразователям: натрия нитриту и анилину [112, 113]. Внутрибрюшинное введение белым мышам родозина в дозе 5 мл/кг за 30 мин до инъекции натрия нитрита (180 мг/кг) достоверно увеличивало как число выживших животных, так и продолжительность жизни погибших мышей. В контрольной группе после введения натрия нитрита выжило 18% животных, родозин сохранил жизнь 60% мышей. В опытах с анилином (650 мг/кг) существенное увеличение количества выживших животных наблюдалось лишь после профилактического ежедневного введения 2 мл/кг родозина в течение 7 дней. Препарат не влиял на образование и скорость исчезновения из крови телец Гейнца. Экстракт родиолы (0,5 мл/кг внутрь) сохранил жизнь мышей, отравленных калия хлоридом в дозе 2 г/кг внутрибрюшинно (в контроле погибло 52% животных) [130]. В экспериментах на крысах, отравленных желтым фосфором (1 мг/кг в желудок в течение 3 месяцев), экстракт

родиолы (15 мл/кг в желудок в течение всего периода интоксикации) тормозил процессы свободнорадикального окисления липидов в миокарде. Судя по результатам хемилюминесцентного анализа кардиомиоцитов, препарат на фоне интоксикации снижал спонтанное свечение на 52%, инициированное – на 47%, скорость образования перекисных радикалов – на 46%. Выявлено повышение активности антиоксидантной системы организма – суперокиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [350, 359].

Четкий защитный эффект родозина (5 мл/кг) обнаружен при остром отравлении мышей хлорофосом (750 мг/кг подкожно): гибель животных снизилась с 73 до 26% ($p<0,001$). Родозин не влиял на антихолинэстеразную активность хлорофоса; препарат не вызывал существенных изменений активности холинэстеразы крови и мозга как у интактных мышей, так и у животных, подвергнутых интоксикации хлорофосом [115].

В экспериментах на мышах линии CBA установлен антитоксический эффект экстракта родиолы (0,5 мл/кг в желудок в течение 10 дней) в отношении интоксикации циклофосфаном (400 мг/кг внутрибрюшинно). Препарат увеличивал выживаемость и продолжительность жизни животных по сравнению с контрольной группой, получавшей только токсикант [340].

Родозин в дозе 5 мл/кг при профилактическом введении белым мышам в течение 7 дней ослаблял интенсивность судорог и статистически значимо ($p=0,001$) увеличивал выживаемость животных при действии токсических доз стрихнина (1,0–1,2 мг/кг). Однократная инъекция родозина оказалась неэффективной [519]. *п*-Тирозол при однократном и курсовом введении не влиял на активность конвульсантов (стрихнина, коразола, тиосемикарбазида) [330]. Не оказывали существенного влияния на судорожное состояние, вызванное коразолом, салидрозид, розавин, розин, розарин, розиридин [456].

Экстракт родиолы активизирует дополнительный резерв детоксикации аммиака: систему аспартат – аспарагин [2].

Препараты родиолы обладают антигипоксическим действием. Экстракт родиолы и родозин при профилактическом введении мышам, находящимся в герметической камере, дозозависимо задерживали развитие судорог и значительно увеличивали продолжительность жизни животных в условиях гипоксии [30] [264, 265, 330, 364, 520]. По-

[30] Экстракт элеутерококка в этих условиях оказался неэффективным.

видимому, этот эффект частично обусловлен снижением потребления кислорода животными под влиянием препаратов родиолы. В экспериментах с регистрацией газообмена мышей в приборе закрытого типа родозин (1 мл/кг) через 1 ч после введения уменьшал утилизацию кислорода подопытными животными с 9,1±0,06 до 8,1±0,28 мл/мин/100 г ($p<0,05$). Вместе с тем препарат тормозил депримирующее влияние хлорида лития (500 мг/кг внутрибрюшинно) на газообмен (В.М. Шолохов). В опытах in vitro препарат родиолы снижал потребление кислорода клетками скелетных мышц и повышал эффективность дыхания митохондрий [588].

Экстракт родиолы и *п*-тирозол при курсовом введении в желудок в течение 10 дней в равной степени удлиняли жизнь животных (на 29%) при гистотоксической гипоксии, вызванной введением натрия нитропруссида. Однако *п*-тирозол не влиял на развитие гипоксической гипоксии мышей в гермокамере. Не обнаружено его антигипоксическое действие и в отношении гемической гипоксии, вызванной натрия нитритом [330].

Салидрозид и розавин также проявляют антигипоксическое действие. После их введения мышам в дозе 50 мг/кг резервное время пребывания в гермокамере по сравнению с контролем возросло на 147 и 124% соответственно. Менее эффективны эти соединения при гемической гипоксии, вызванной введением натрия нитрита: защитное действие составило в среднем 18–20% (экстракта родиолы – 53%) [540]. Выраженное антигипоксическое действие на различных моделях гипоксий (гипоксической нормо- и гипобарической, цитотоксической и гемической) оказало полифенольное соединение эпигалохин, выделенное из Rh. semenovii; на изолированном сердце морских свинок препарат предупреждал развитие контрактуры кардиомиоцитов в условиях гипоксии [255]. Экстракт из Rh. kirilowii препятствовал появлению гипоксических нарушений во внутренних органах крыс (электронная микроскопия) при подъеме на высоту в барокамере [650], а также наступлению сердечно-легочных осложнений у людей при развитии высотной болезни (перемещение жителей, проживающих на высоте 2500 м над ур. м., в высокогорный район – на высоту 4475 м) [648].

Возможно, в основе антигипоксического действия препаратов родиолы лежит антиоксидантный механизм (см. гл. I). При исследовании антигипоксических и антиоксидантных свойств настоек роди-

олы розовой, полученных из натурального корня и из культуры ткани, установлена тесная положительная корреляционная зависимость (r = 0,92) между антигипоксическим и антиоксидантным действием исследованных препаратов. Уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$Y_x=198\cdot X+119.$$

Препараты из натурального корня превосходят по эффективности образцы из культуры ткани по антигипоксическому действию в 1,5–2 раза, а по антиоксидантной активности – в 4 раза [34, 265, 266].

Исследование влияния экстракта родиолы на восстановление печени мышей и крыс после частичной гепатэктомии показало, что введение препарата в дозе 0,5 мл/кг ежедневно в течение 14 дней до операции и однократно после операции сопровождалось значительным повышением митотической активности регенерирующей печени мышей. Через 36 ч после операции у животных, получавших экстракт родиолы, наблюдалось увеличение митотического индекса на 84% [338].

Препараты родиолы обладают противовоспалительным действием [330]. На фоне каррагенинового воспаления экстракт родиолы (5 мл/кг) и *п*-тирозол (16–32 мг/кг) при введении в желудок проявляли антиэкссудативный эффект (угнетение отека на 28–55%) в течение суток. Оба препарата тормозили проницаемость капилляров (на 32–38%), повышенную воздействием кислоты уксусной. Экстракт родиолы, в отличие от *п*-тирозола, ингибировал образование некротического очага, вызванного инъекцией крысам кислоты уксусной и декстрана. Установлено обезболивающее действие экстракта родиолы (0,5 мл/кг внутрь) на моделях "горячей пластинки" – удлинение латентного периода болевой реакции через 1 ч после введения препарата с 31,5 с (в контроле) до 80,8 с и "уксуснокислых корчей" – снижение количества "корчей" на 51% [31] [130].

Важным свойством веществ, обладающих адаптогенным действием, является их регулирующий, нормализующий эффект, наступающий независимо от направленности предшествующих сдвигов. В отношении препаратов группы женьшеня это свойство впервые было

[31] Выраженными противовоспалительными свойствами по тесту экссудативного перитонита обладают жидкие экстракты родиол перистонадрезанной и ярко-красной и их фенольные компоненты (сумма флавоноидов, галловая кислота, арбутин, 6-О-галлоиларбутин). Понижает проницаемость капилляров ацетилродалгин, полученный из родиол морозной и Крылова.

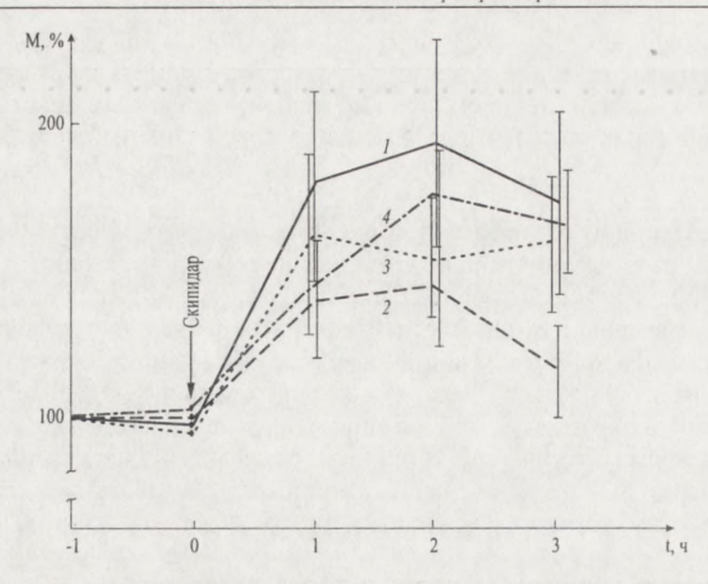


Рис. 19. Влияние салидрозида и экстракта родиолы на развитие лейкоцитарной реакции: *1* – контроль; *2* – салидрозид; *3* – контроль; *4* – экстракт родиолы

установлено в нашей лаборатории. Экстракты женьшеня, левзеи и элеутерококка препятствовали развитию у кроликов экспериментальных гипер- и гипогликемии, лейкоцитоза и лейкопении, эритроцитоза и эритропении [32] [363, 427].

Соответствующие эксперименты [6, 137] показали, что аналогичным действием в отношении указанных патологических реакций периферической крови обладают и препараты родиолы. Лейкоцитоз вызывали однократным введением кроликам под кожу спины очищенного скипидара в дозе 0,2 мл/кг. Для воспроизведения лейкопении животным внутривенно вводили 0,05 мл/кг дизентерийной вакцины Флекснера "2А", содержащей 1 млрд микробных тел в 1 мл. Гипер-

[32] Сходные результаты позднее были получены в лаборатории И.И. Брехмана [93,173] в опытах с некоторыми гормональными препаратами, являющимися физ иологическими антагонистами. Масса надпочечников крыс, увеличивающаяся под влиянием АКТГ или уменьшающаяся под действием кортизона, при одновременном введении с гормональными препаратами экстракта элеутерококка оставалась почти неизменной. Элеутерококк препятствовал гипертрофии (вызываемой введением 6-метилурацила) и атрофии (индуцируемой назначением тиреоидина) щитовидной железы крыс.

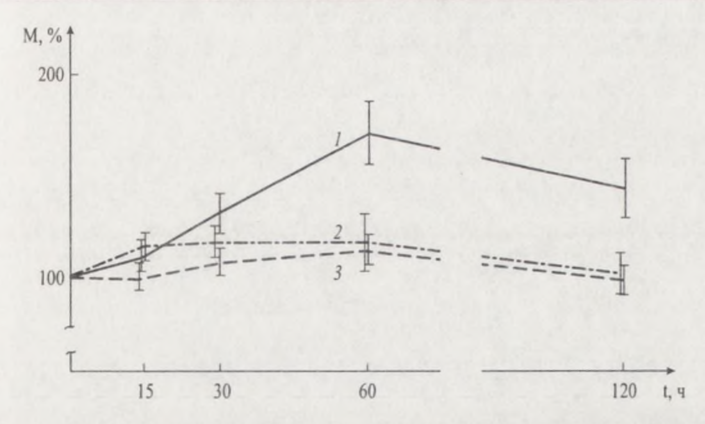


Рис. 20. Влияние салидрозида и экстракта родиолы на развитие адреналиновой гипергликемии: *1* – контроль; *2* – салидрозид; *3* – экстракт родиолы

гликемию вызывали подкожной инъекцией 0,05 мл/кг 0,1% раствора адреналина, а гипогликемию – введением 1 ЕД/кг инсулина. Деалкоголизированный экстракт родиолы (1 мл/кг) и салидрозид (20 мг/кг) инъецировали подкожно.

Препараты родиолы тормозили развитие экспериментального лейкоцитоза (рис. 19). В контроле количество лейкоцитов через 1 ч после инъекции скипидара резко возрастало, достигая 183±16% по отношению к исходному фону (9200 в 1 мм^3), и оставалось на высоком уровне в течение 3 ч опыта. На фоне профилактического введения экстракта родиолы и салидрозида лейкоцитарная реакция выражена значительно слабее: через 1 ч после инъекции скипидара процент лейкоцитов составлял соответственно 136±10 и 139±8, а через 3 ч – 118±3 и 116±7 к исходному фону ($p<0{,}02$).

Экстракт родиолы при введении с "лечебной" целью, т.е. на фоне уже развившейся лейкоцитарной реакции (количество лейкоцитов составляло 195% к фону), уменьшал содержание лейкоцитов в периферической крови, однако статистически достоверный эффект наблюдался только через 2 ч [137]. Вместе с тем препарат предотвращал развитие эндотоксиновой лейкопении. В контрольных опытах через 2 ч после введения вакцины Флекснера "2А" количество лейкоцитов снижалось на 45%, а на фоне экстракта родиолы – лишь на 15%.

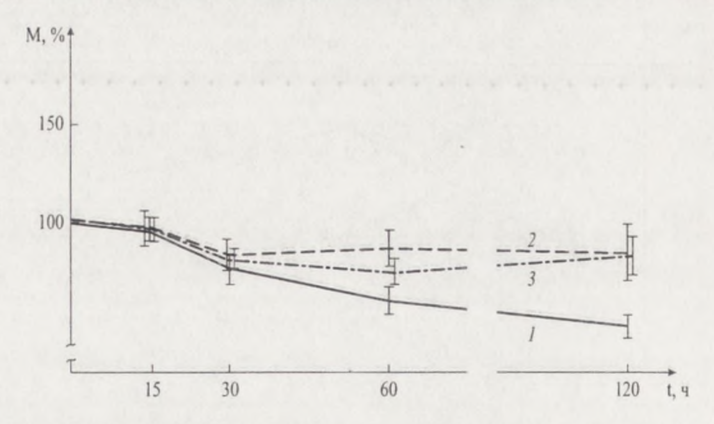


Рис. 21. Влияние салидрозида и экстракта родиолы на развитие инсулиновой гипогликемии: *1* – контроль; *2* – салидрозид; *3* – экстракт родиолы

В эксперименте экстракт родиолы и салидрозид обладают слабым и непродолжительным гипогликемическим действием [33]. Уровень глюкозы в крови кроликов (в среднем 91 мг%) через 30 мин после их введения снижался на 10–14 мг%. Однако оба препарата проявили выраженный антигипергликемический эффект. Введенные за 15 мин до инъекции адреналина они препятствовали развитию гипергликемии (рис. 20). Если в контрольных опытах через 60 мин после введения адреналина уровень глюкозы в крови достигал 150 мг%, то в опытах с предварительным введением экстракта родиолы и салидрозида максимальное повышение глюкозы составляло лишь 117 и 97 мг% соответственно. Клиническая проверка [179] выявила умеренный гипогликемический эффект экстракта родиолы у больных, страдающих сахарным диабетом (см. гл. VIII).

Антигипогликемическое действие родиолы исследовано на фоне тяжелой инсулиновой гипогликемии. Подкожное введение инсулина вызывало у интактных кроликов понижение концентрации глюкозы в крови, сопровождающееся у части животных судорогами. Исходный уровень глюкозы (в среднем 104 мг%) к 60-й мин достигал 62, а

[33] Полисахариды А и Б, выделенные из Rh. sachalinensis, в дозах 50 и 100 мг/кг проявляют гипогликемическое действие в опытах на мышах. Они снижают уровень глюкозы в крови и содержание гликогена в печени. Кроме того, оба соединения оказывают антигипергликемический эффект при различных формах гипергликемии, вызванных введением адреналина, глюкозы, аллоксана [568].

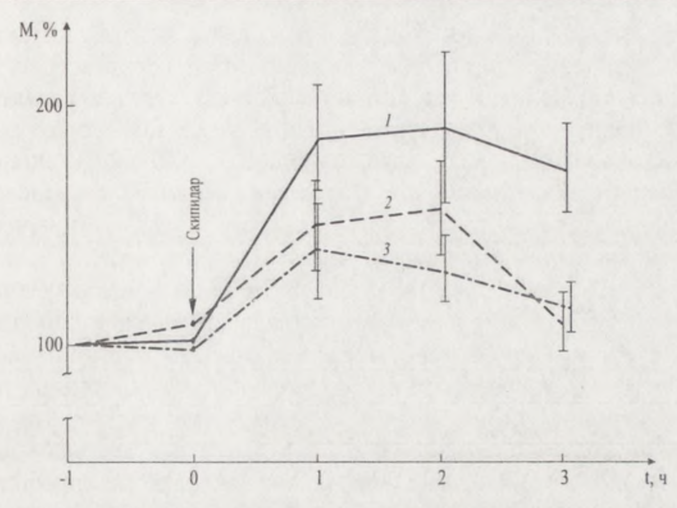


Рис. 22. Влияние салидрозида на развитие лейкоцитарной реакции. Интактные животные: *1* – контроль; *2* – салидрозид; бесполушарные животные: *3* – салидрозид

к 120-й мин 46 мг%. Профилактическое (за 15 мин) введение экстракта родиолы и салидрозида препятствовало развитию инсулиновой гипогликемии. Степень снижения концентрации глюкозы в крови не превышала 19% (в контроле 56%) (рис. 21).

Нарушение целостности различных звеньев нервно-гуморальных механизмов регуляции (повреждение головного мозга, удаление гипофиза, надпочечников, половых желез) резко ослабляет или полностью исключает ряд специфических проявлений адаптогенного действия препаратов родиолы [6, 7, 406, 526, 528]. Например, для анализа антилейкоцитарного действия салидрозида последний в дозе 20 мг/кг вводили кроликам через 10–12 дней после удаления полушарий головного мозга, гипофизэктомии или кастрации. Предварительные опыты показали, что само удаление полушарий головного мозга у кроликов существенно не отражается на характере лейкоцитарной реакции, наступающей после введения скипидара, по сравнению с интактными животными. Через 1 ч после инъекции скипидара количество лейкоцитов в крови контрольной группы бесполушарных животных достигало 160±15% от исходного уровня и оставалось повышенным в течение 3 ч наблюдения. Профилактическое введение салидрозида кроликам с удаленными полушариями головного мозга не пре-

пятствовало развитию "скипидарного" лейкоцитоза, хотя у интактных животных антилейкоцитарный эффект был четко выражен (рис. 22).

Лейкоцитарная реакция на введение скипидара у гипофизэктомированных кроликов развивалась медленнее, чем у интактных животных, и достигала максимальной интенсивности (207±20%) лишь через 3 ч. Салидрозид существенно не изменял развития лейкоцитоза у животных с удаленным гипофизом. Сходные результаты получены и в опытах на кастрированных животных.

С целью выяснения роли гормонального фона в механизме антилейкоцитарного действия салидрозида были проведены наблюдения на кастрированных кроликах-самцах, получавших гормонозаместительную терапию, начиная со второго дня послеоперационного периода. Тестостеронпропионат (0,5 мг/кг) в масляном растворе вводили подкожно через день в течение 10 дней. У животных, которым проводилась гормонотерапия, профилактическое введение салидрозида существенно ($p<0,001$) тормозило развитие лейкоцитарной реакции: через 3 ч после инъекции скипидара количество лейкоцитов составляло 112±7% (в контроле 159±8%).

Таким образом, для реализации адаптогенных свойств препаратов родиолы необходимо наличие в организме определенного гормонального фона. По-видимому, этот эффект объясняется свойством некоторых гормонов проявлять так называемое пермиссивное действие [587]. Наличие небольших количеств гормонов необходимо для осуществления ряда реакций организма, непосредственно не связанных с эндокринной системой, они (гормоны) выполняют роль как бы разрешающего фактора.

Анализ антигипер- и антигипогликемических эффектов экстракта родиолы и салидрозида показал, что эти препараты существенно не изменяют характера гипергликемической реакции на подкожное введение адреналина и гипогликемии после инъекции инсулина у кроликов с удаленными полушариями головного мозга, а также после гипофизэктомии или кастрации. Сами по себе эти процедуры (удаление полушарий, гипофиза, половых желез) существенно не отражались на развитии гипергликемии и гипогликемии.

Необходимость целостности нейрогормональной регуляции в осуществлении метаболических эффектов препаратов родиолы и элеутерококка установили Б.Ю. Сальник и С.Г. Чердынцев [405, 526], исследуя влияние родозина и экстракта элеутерококка на некоторые по-

Таблица 42

Влияние родозина и экстракта элеутерококка на некоторые показатели метаболизма (мг%) крыс после частичного удаления полушарий головного мозга или адреналэктомии (M±m; средние из 8–12 наблюдений)

Показатели	Контроль		Родозин		Экстракт элеутерококка	
	Покой	2 ч плавания	Покой	2 ч плавания	Покой	2 ч плавания
Интактные животные						
Глюкоза крови	109±3,0	91±3,4	120±1,0	103±1,0	117±2,0	108±4,0
$p_ф$		0,01		0,001		0,075
$p_к$			0,006	0,007	0,05	0,01
КФ мышц	38,3±1,4	30,9±2,3	35,6±1,0	37,2±2,1	34,2±1,1	39,6±1,7
$p_ф$		0,02		0,5		0,02
$p_к$			0,15	0,075	0,04	0,075
Гликоген мышц	526±25	252±13	529±20	320±13	582±30	275±9,0
$p_ф$		0,001		0,001		0,001
$p_к$			0,4	0,001	0,2	0,2
С удаленными полушариями						
Глюкоза крови	103±2,0	85,6±1,1	105±2,0	89,0±3,8	108±2,0	81±1,8
$p_ф$		0,001		0,004		0,001
$p_к$			0,4	0,4	0,1	0,065
КФ мышц	41,0±1,9	23,2±1,9	42,2±2,0	24,0±2,5	42,2±2,0	26,4±2,5
$p_ф$		0,001		0,001		0,001
$p_к$			0,7	0,8	0,6	0,3
Гликоген мышц	487±31	194±15	477±36	212±25	479±36	213±23
$p_ф$		0,001		0,001		0,001
$p_к$			0,8	0,5	0,8	0,5
Адреналэктомированные						
Глюкоза крови	96±0,4	85±6,9	94±3,2	94±1,5	102±0,9	93±3,2
$p_ф$		0,18		1,0		0,2
$p_к$			0,7	0,2	0,17	0,3
КФ мышц	30,7±2,2	26,1±2,0	29,9±1,6	24,6±2,0	30,6±1,8	26,3±0,4
$p_ф$		0,16		0,07		0,05
$p_к$			0,7	0,6	0,9	0,7
Гликоген мышц	542±48	362±28	589±43	375±25	556±30	388±33
$p_ф$		0,01		0,002		0,003
$p_к$			0,5	0,7	0,7	0,6

казатели энергетического обмена крыс после частичного удаления больших полушарий головного мозга или адреналэктомии.

Введение родозина и экстракта элеутерококка интактным животным в состоянии покоя сопровождалось повышением концентрации глюкозы в крови; содержание креатинфосфата и гликогена в скелетных мышцах существенно не изменялось (табл. 42). На фоне повреж-

дения полушарий головного мозга и адреналэктомии эти препараты не вызывали значительных изменений исследуемых показателей.

Поскольку действие родиолы и элеутерококка на энергетический метаболизм проявляется преимущественно на фоне утомления, дальнейший анализ проведен на животных, подвергнутых воздействию физической нагрузки. В качестве последней использовали плавание крыс в течение 2 ч, так как более длительное плавание приводило крыс с частично удаленными полушариями головного мозга к гибели. И у интактных животных, и у крыс с поврежденными полушариями после 2-часовой нагрузки наступало статистически достоверное снижение концентрации глюкозы в крови, а также КФ и гликогена в мышцах. У адреналэктомированных животных значительно снижалось содержание гликогена в мышцах.

Существенно различным оказалось влияние стимуляторов на исследуемые показатели у интактных животных и в условиях экспериментальной патологии. Так, у интактных животных экстракт элеутерококка и особенно родозин препятствовали снижению в мышцах под влиянием 2-часового плавания содержания КФ и гликогена, а в опытах на крысах с поврежденными полушариями мозга или удаленными надпочечниками их нормализующий эффект не проявлялся.

Таким образом, повреждение головного мозга и адреналэктомия блокируют проявления адаптогенного действия родозина и экстракта элеутерококка на энергетический метаболизм в состоянии физиологического покоя и особенно при утомлении. Аналогичную направленность изменений наблюдала Л.И. Ямпольская [551] при угнетении амиталом ЦНС тренированных животных.

Эксперименты с гормонозаместительной терапией у адреналэктомированных крыс (введение 2,5 мг/100г гидрокортизона ацетата внутримышечно один раз в сутки, начиная со второго дня послеоперационного периода) свидетельствуют о несомненной роли гормонального фона в механизме действия препаратов родиолы. У адреналэктомированных животных, подвергнутых воздействию физической нагрузки, на фоне гормонозаместительной терапии наблюдалось восстановление нормализующего действия родозина на концентрацию КФ в скелетной мышце.

Адаптогенные свойства обнаружены у розина и розиридина, которые повышали резистентность тканей различных органов к повреждению [23].

Защитное действие препаратов родиолы, как, очевидно, и других психостимуляторов-адаптогенов [50, 427], не является универсальным и, несомненно, обладает определенной избирательностью, обусловливающей степень эффективности того или другого адаптогена при различных патологических состояниях.

Экстракт родиолы и родозин (по 1 мл/кг), добавляемые в пищу кроликам вместе с холестерином (0,3 г/кг) в течение 4 месяцев, судя по результатам макро- и микроскопического исследования [82], не влияли на развитие экспериментального холестеринового атеросклероза и не препятствовали продолжающемуся нарастанию атерогенеза по прекращении введения холестерина. Экстракт родиолы оказался неэффективным или малоактивным на модели вызванных резерпином или иммобилизацией деструкций желудка у мышей и крыс [265].

Важным и вместе с тем дискуссионным является вопрос о влиянии адаптогенов на течение инфекционного процесса и особенно на неспецифическую иммунологическую реактивность организма. Как известно, неспецифическая реактивность находит свое отражение в реакциях организма на самые различные раздражители и связана с его генетическими и физиологическими свойствами. Факторы неспецифической иммунологической реактивности обеспечивают повседневную защиту организма от микробов внешней среды, а в случае возникновения болезни помогают его защитным силам справиться с инфекцией. В биологическом аппарате защиты организма различают гуморальные факторы (комплемент, пропердин, лизоцим и др.) и клеточные. Их совокупность и создает барьер для развития инфекционного процесса.

Н. В. Лазарев [256–258] рассматривал повышение устойчивости к инфекциям как одно из характерных свойств СНПС, отличающее это состояние от "стадии тревоги" генерализованного адаптационного синдрома, при котором резистентность организма к инфекционному процессу понижена. По его мнению, СНПС наступает, минуя "стадию тревоги" с присущим ей отягощением течения острой инфекции.

Действительно, П.П. Голиков и Н.П. Иконникова [78] сообщили о значительной эффективности в отношении сезонных катаров верхних дыхательных путей профилактического (в течение месяца) назначения экстракта элеутерококка (по 0,5 мл на прием) 180 молодым мужчинам в процессе их акклиматизации к условиям Приморского края.

Ю.Н. Бронников [54] описал благоприятное влияние элеутерококка на резистентность мышей к заражению культурой дизентерийных бактерий Флекснера. Этот вывод следует принять с осторожностью, поскольку мыши обладают высокой естественной резистентностью к данной инфекции и начинают быстро разрушать дизентерийные бактерии с высвобождением эндотоксина. Наблюдаемое автором увеличение выживаемости животных под влиянием элеутерококка, по-видимому, объясняется антитоксическим действием препарата в отношении эндотоксина. С этим предположением согласуются результаты исследований Н.Н. Самойлова [409–411], в опытах которого введение экстракта элеутерококка внутрь не отражалось на течении паратифозной инфекции мышей. При внутрибрюшинной инфекции препарат отягощал течение болезни и сокращал продолжительность жизни зараженных животных. У мышей, подвергшихся воздействию элеутерококка, обсемененность печени и селезенки палочкой Бреслау была более выражена, чем у контрольных животных.

И.И. Брехман [50] на основании экспериментов своих сотрудников [92, 269, 373, 374] считает, что элеутерококк стимулирует выработку в организме антител (иммунизация брюшнотифозной вакциной и салмонеллами мышиного тифа) и благоприятно влияет на общую иммунологическую реактивность организма.

Имеются сообщения и о положительном влиянии препаратов родиолы на иммунобиологическую реактивность организма. Экстракт родиолы повышал титр лизоцима и бактерицидный индекс крови, *n*-тирозол индуцировал образование интерферона в культуре лейкоцитов человека с максимальной продукцией через 4 ч после введения [110]. Описана иммуностимулирующая активность розавина у интактных мышей, оцениваемая по включению ^{3}H-тимидина в лимфоциты селезенки после 4-часовой инкубации [34] [125].

Кафедрой микробиологии Томского мединститута и Томским НИИ вакцин и сывороток совместно с нами проведены детальные исследования влияния родозина и экстракта элеутерококка на развитие инфекционного процесса и состояние иммунобиологической реактивности организма. В качестве модели острого инфекционного про-

[34] Метанольный экстракт из подземной части Rh. sacra, а также выделенные из Rh. quadrifida цианогликозиды – родиоцианозиды А и В тормозят выход из клеток перитонеального экссудата крыс гистамина, образующегося в результате реакции антиген–антитело. Кроме того, родиоцианозид А обладает противоаллергическим действием в тесте кожной анафилаксии у крыс [644–646].

цесса использовали экспериментальный листериоз у белых мышей и кроликов, сходный по патогенезу и клинике с заболеванием, встречающимся в естественных условиях как у животных, так и у людей [530–533]. Животных заражали внутривенным (кролики) или внутримышечным (мыши) введением суточной культуры листерий штамма 15/57 I серотипа. Спустя 12–24 ч развивалось острое септическое заболевание с преимущественным поражением паренхиматозных органов, острый период которого заканчивался, в случаях благоприятного исхода, к 8–10-м сут.

Подкожное введение родозина (1 мл/кг кроликам и 5 мл/кг мышам) одновременно с заражением и затем ежесуточно после него в течение 7 дней, а также профилактическое введение препарата на протяжении 15 дней перед заражением повышали резистентность животных к листерийной инфекции. Так, $ЛД_{50}$ для мышей, получавших родозин, была в 1,5–2 раза больше, чем в контрольной группе (3,5 млн в опыте и 1,6 млн микробных тел в контроле). У кроликов также наблюдалось более легкое течение инфекции. Животные, которым вводили родозин, меньше теряли в массе и быстрее ее восстанавливали, лихорадочная реакция у них была более кратковременной, "лимфоцитарная оздоровительная фаза" наступала раньше и была более выражена, титр комплемента на высоте инфекции был выше, а титр специфических антител ниже, чем в контроле; значительно снижалась гибель животных – с 62 до 9%.

Заслуживает внимания зависимость эффекта родозина от стадии инфекционного процесса. Введение препарата мышам через 12 ч после заражения, т.е. к концу периода инкубации, значительно снижало резистентность животных к инфекции, тогда как инъекция той же дозы родозина спустя сутки после заражения, напротив, в 2 раза уменьшала процент гибели мышей.

Наблюдаемое ослабление течения листерийной инфекции у животных под влиянием родозина, по-видимому, является проявлением специфических свойств этого препарата [35] и не отражает направлен-

[35] По сообщению Н.Б. Сидоренковой (Алтайский мединститут, 1961), настой родиолы в опытах in vitro обладает бактериостатическим действием в отношении стрептококка и стафилококка, препарат оказался эффективным при пневмококковом и стафилококковом сепсисе у белых мышей. При изучении противомикробных свойств биологически активных веществ из родиолы розовой [236] выявлена туберкулостатическая активность розиридина. *n*-Тирозол ингибировал цитопатический эффект вируса Коксаки B_5, защищая мембрану клеток и препятствуя проникновению вируса. Защитный эффект наиболее выражен при одновременном внесении в культуру клеток *n*-тирозола и вируса [634].

ности действия других представителей адаптогенов группы женьшеня. Действительно, исследование по аналогичной схеме эффективности экстракта элеутерококка показало, что подкожное введение этого препарата (1 мл/кг кроликам и 5 мл/кг мышам) одновременно с заражением листериями и затем ежесуточно на протяжении 7 дней после него отягощало течение и ухудшало исход острой листерийной инфекции у мышей и кроликов. Под влиянием препарата в 2 раза уменьшалась величина $ЛД_{50}$ для мышей.

У кроликов во время инфекции происходила большая потеря массы, лихорадочный период удлинялся, запаздывал подъем комплемента в период становления инфекции и в дальнейшем он находился на низком уровне, лейкоцитоз был более выражен, а "лимфоцитарная оздоровительная фаза" задерживалась, титры специфических антител были выше, чем у контрольных животных. Следует отметить, что низкие титры комплемента при многих инфекционных заболеваниях, в том числе при экспериментальном листериозе [260, 348], свидетельствуют о неблагоприятном характере их течения. Очевидно, и более высокие титры специфических антител у кроликов, получавших элеутерококк, следует объяснить тяжестью инфекционного процесса. Известно, что высота титров специфических антител при многих бактериальных инфекционных заболеваниях в большей степени обусловлена не напряженностью иммунитета, а остротой процесса и скоростью освобождения организма от возбудителя, обусловливающего постоянное антигенное воздействие на него [65].

Таким образом, как однократное, так и многократное введение элеутерококка животным, зараженным листериями, усугубляли инфекционный процесс. Иная картина наблюдалась при профилактическом назначении препарата. Введение экстракта элеутерококка в течение 15 дней до заражения листериями облегчало течение заболевания. У кроликов наблюдалась меньшая потеря массы, более короткий лихорадочный период, ускорение наступления "лимфоцитарной оздоровительной фазы" со стороны крови; титр комплемента на высоте инфекции и титр специфических антител существенно не отличались от показателей контрольной группы. Профилактическое введение элеутерококка не оказало существенного влияния на специфическую аллергическую реакцию лапок сенсибилизированных мышей, не менялась также их неспецифическая воспалительная реакция в ответ на введение микробной массы листерий.

На фоне иммунизации кроликов живой бруцеллезной вакциной родозин при курсовом введении вызывал увеличение количества лейкоцитов, титров комплемента и агглютининов; препарат препятствовал снижению фагоцитарной активности лейкоцитов по отношению к листериям [481, 482]. В то же время родозин в процессе иммунизации кроликов столбнячным анатоксином не оказывал существенного влияния на комплементарную и лизоцимную активность крови, гематологические показатели (СОЭ, содержание гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, общий белок и белковые фракции сыворотки), но значительно стимулировал выработку столбнячного антитоксина (увеличение титра в 1,8 раза по сравнению с контролем; $p<0,001$) [413].

Экстракты родиолы и левзеи существенно не влияли на формирование у морских свинок специфического иммунитета к вирусу клещевого энцефалита (реакции биологической нейтрализации, торможения гемагглютинации и связывания комплемента), тогда как элеутерококк несколько повышал титр противовирусных антител. Отмечено резкое усиление плазмоцитарной реакции в ответ на введение указанных препаратов в опытах с иммунизацией морских свинок антигеном вируса клещевого энцефалита [503].

Для решения вопроса о целесообразности использования стимуляторов ЦНС для повышения иммунобиологической сопротивляемости организма Е.П. Красноженов [219–221] исследовал неспецифическое звено иммунитета при однократном и курсовом введении пиридрола, родозина и экстракта элеутерококка интактным животным и на фоне снижения реактивности с помощью гидрокортизона. В опытах на кроликах и белых мышах определяли в динамике следующие иммунобиологические показатели: комплемент, пропердин, лизоцим, бактерицидность сыворотки крови, тканевую проницаемость, барьерно-фиксирующую функцию организма, незавершенный и завершенный фагоцитоз.

Однократное и курсовое (в течение 10 дней) введение кроликам всех исследуемых препаратов (пиридрол по 1 мг/кг, родозин и экстракт элеутерококка по 1 мл/кг) не сопровождалось существенными изменениями титра пропердина и лизоцимной активности сыворотки. Пиридрол и родозин не влияли на комплементарную активность, тогда как элеутерококк статистически значимо снижал титр комплемента. Все препараты при курсовом назначении уменьшали

бактерицидную активность крови, отражающую функциональное состояние гуморальных факторов неспецифической иммунобиологической реактивности организма. Судя по результатам внутрикожной трипановой пробы Лещинского–Кавецкого, все исследуемые препараты повышали тканевую проницаемость, что может способствовать генерализации инфекционного процесса.

В опытах на белых мышах родозин (5 мл/кг), экстракт элеутерококка (5 мл/кг) и пиридрол (0,5 мг/кг) при однократном и курсовом введении угнетали барьерно-фиксирующую функцию организма. Это проявлялось повышенной распространяемостью листерий в организме зараженных животных, а также их большей смертностью. Препараты снижали количество активных нейтрофилов, их поглотительную и переваривающую способность, т.е. тормозили незавершенный и завершенный фагоцитоз. Нормализация описанных сдвигов реактивности организма происходила в течение 12–48 ч.

Таким образом, родозин, экстракт элеутерококка и пиридрол у интактных животных вызывали подавление неспецифической иммунобиологической реактивности организма, причем действие родозина и экстракта элеутерококка более выражено, чем пиридрола.

Учитывая роль патологического фона для выявления адаптогенного действия, следующую серию экспериментов провели по аналогичному плану, но на фоне снижения иммунологической реактивности с помощью гидрокортизона. В соответствии с литературными данными [46, 480] гидрокортизон (кроликам по 10 мг/кг внутримышечно в течение 3 дней, мышам 125 мг/кг однократно) вызывал снижение титров комплемента и пропердина сыворотки, барьерно-фиксирующей функции и тканевой проницаемости, а также угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов; титр лизоцима и бактериальность сыворотки не изменились.

Для выяснения характера совместного действия гидрокортизона и стимуляторов ЦНС последние инъецировали кроликам в вышеуказанных дозах в течение 5 дней, затем животным вводили 3 дня гидрокортизон (10 мг/кг) совместно со стимулятором и на протяжении последующих 15 дней – только стимулятор. Мыши получали гидрокортизон (125 мг/кг) однократно.

Снижение иммунологической реактивности гидрокортизоном на фоне профилактического введения пиридрола, родозина и экстракта элеутерококка не только не ослабевало, но, напротив, было более вы-

раженным. Это проявлялось в значительном снижении титров комплемента и пропердина, барьерно-фиксирующей функции и фагоцитарной активности лейкоцитов, увеличении тканевой проницаемости.

Следовательно, препараты родиолы и элеутерококка, как, по-видимому, и другие фитоадаптогены, не следует применять в комплексе лечебных мероприятий при ряде инфекционных заболеваний ввиду возможного снижения сопротивляемости организма к инфекции.

Важнейшим свойством адаптогенов, определяющим оптимизацию защиты организма от вредных воздействий различной природы, следует считать их антистрессорное или, точнее, стресс-регулирующее действие, детально изученное в лаборатории И.И. Брехмана в отношении элеутерококка и женьшеня [172, 173]. Основной мишенью адаптогенов являются патологические реакции адаптационного синдрома.

Как известно, стресс – совокупность защитных физиологических реакций, возникающих в организме животного и человека в ответ на воздействие различных факторов (стрессоров). При этом стрессоры могут быть как экзогенные (факторы окружающей среды), так и эндогенные, формирующиеся в организме. На стресс организм отвечает стресс-реакцией, т.е. адаптивным процессом, направленным на восстановление гомеостаза и сохранение нормальной жизнедеятельности. В развитии адаптационных реакций различают два этапа: срочную (аварийную) адаптацию, возникающую при первичном действии стрессора, и устойчивую "долговременную адаптацию", характеризующуюся высокой резистентностью к стрессору и формирующуюся лишь в результате многократного или длительного воздействия этого стрессора [36] [64, 322, 323, 384, 465]. Однако эта схема реализуется только в том случае, если сила и продолжительность действия стрессора умеренны. Сильное стрессорное воздействие приводит к нарушению функций и повреждению органов и тканей. В эксперименте классической триадой, характеризующей стресс, считают гипертрофию надпочечников с исчезновением секреторных гранул и усиленной митотической пролиферацией, инволюцию вилочковой железы и селезенки, изъязвление слизистой желудка [37] [618–620].

[36] Понятие долговременной адаптации сходно с СНПС, которое также развивается под влиянием физической тренировки, систематического влияния гипоксии, холода и других воздействий [22, 399].
[37] Детальную характеристику стадий стресса см. [71, 352].

Адаптогены при стрессорных воздействиях способствуют более эффективной реализации этапов срочной и долговременной адаптации, поскольку они ингибируют развитие гиперергических повреждений в стадию тревоги, усиливают восстановительные процессы и пролонгируют стадию резистентности, препятствуют развитию стадии истощения. В ситуации стресса эти препараты значительно ослабляют такие катаболические явления, как гиперкортицизм, инволюция лимфоидной ткани, распад белков и др. [91, 94].

Экстракт родиолы (0,5–1 мл/кг) и *п*-тирозол (50–100 мг/кг) также предотвращают развитие патологических изменений в организме, вызванных иммобилизационным и эмоционально-болевым стрессом [131, 312, 364]. При профилактическом курсовом введении ежедневно в течение 10 дней до стресса, вызванного жесткой фиксацией мышей на доске в течение 0,5 ч (стадия тревоги), 6 ч (стадия резистентности) или 24 ч (стадия истощения), препараты препятствовали развитию стрессорных повреждений: инволюции тимико-лимфоидных органов, гипертрофии надпочечников, образованию язв в слизистой оболочке желудка [131]. Экстракт родиолы (0,5 мл/кг) увеличивал угнетенную при стрессе (подвешивание мышей за шейную складку в течение 22 ч) двигательную активность в тесте изучения ориентировочно-исследовательского поведения животных в условиях "открытого поля", в основном за счет горизонтального и вертикального компонентов, и повышал сниженную при стрессе эмоциональную реакцию [130]. Препарат препятствовал гибели эмбрионов улитки Lymnaea stagnalis, наступающей в условиях стресса, вызванного нагреванием, воздействием менадиона (индуктора супероксидных радикалов) или солей тяжелых металлов [562].

Учитывая важную роль в реализации стресс-синдрома энергетического метаболизма головного мозга, в частности системы окисления сукцината [183, 352], Т.А.Зимина и В.А. Хазанов [131–133] исследовали влияние *п*-тирозола на функционирование сукцинатоксидазной системы и процессы перекисного окисления липидов в митохондриях мозга крыс при иммобилизационном стрессе. Эксперименты проведены на 520 белых крысах-самцах массой 180–220 г. Животных подвергали иммобилизации в течение 0,5 ч (стадия тревоги), 24 ч (стадия резистентности) или 48 ч (стадия истощения). Дыхание митохондрий мозга, выделенных методом дифференциального центрифугирования с использованием приемов, позволяющих сохранить нативные свойства органелл [182], оценивали полярографическим

методом в различных метаболических состояниях по Чансу на установке с термостатированной ячейкой и электродом закрытого типа.

п-Тирозол при профилактическом курсовом введении (ежедневно в течение 10 дней) в оптимальных дозах (35 мг/кг при моделировании стадий тревоги и резистентности и 70 мг/кг – при стадии истощения) способствовал нормализации энергопродукции мозга при стрессе. Препарат ограничивал гиперокисление сукцината, обусловленное стрессорной гиперактивацией в мозге сукцинатдегидрогеназы, путем индукции защитного торможения фермента, пролонгировал стадию резистентности и предотвращал появление патологических реакций митохондрий, характерных для стадии истощения. *п*-Тирозол также замедлял процессы образования и накопления различных пероксидов, повреждающих ткани, уменьшал расход основного эндогенного антиоксиданта – токоферола.

Выявлено нормализующее влияние *п*-тирозола на сезонные колебания биоэнергетики мозга крыс. Изолированные митохондрии мозга в весенний и осенний периоды характеризуются нестабильностью биоэнергетических показателей: весной наблюдается значительный разброс и увеличение скоростей окисления сукцината с одновременным ухудшением сопряженности процессов окисления и фосфорилирования (снижение коэффициента АДФ/О); осенью также низок этот показатель и сужен диапазон дыхательного ответа на добавление в инкубационную смесь АДФ. Профилактическое введение животным в указанные сезоны *п*-тирозола (12,5 мг/кг внутрибрюшинно или 25 мг/кг внутрь) сопровождалось нормализацией показателей дыхательной активности митохондрий, в частности увеличением соотношения АДФ/О.

Проявлением антистрессорных свойств препаратов родиолы служит их кардиопротективный эффект, изученный в лаборатории профессора Ю.Б. Лишманова в Томском НИИ кардиологии СО РАМН при моделировании стрессорных повреждений миокарда [275, 312, 314]. Эксперименты выполнены на крысах-самцах в условиях эмоционально-болевого стресса, вызванного по методу Дезидерато [573], суть которого заключается в наличии конфликта между выработанным условным рефлексом избегания и безусловным электроимпульсным раздражением [38].

[38] Животных, сутки не получавших пищи, помещали в специальные клетки, через пол которых пропускали электрический ток. Избежать раздражения крысы могли только путем ухода на возвышенную площадку, расположенную в центре клетки. После выработки у подопытных животных стойкого условного рефлекса избегания боли на ранее защищенную площадку также начинали подавать ток импульсами через случайные промежутки времени.

Экстракт родиолы (1 мл/кг в желудок) и *n*-тирозол (20 мг/кг внутримышечно) при курсовом (в течение 8 дней) введении уменьшали в 2,5 раза аккумуляцию в сердечной мышце меченного радиоактивным технецием (^{99м}Тс) пирофосфата, наблюдаемую в стресс-контроле, очевидно, вследствие увеличения проницаемости мембран кардиомиоцитов под действием стрессорного выброса катехоламинов. У интактных животных введение экстракта родиолы и *n*-тирозола не отражалось на степени накопления радиоактивного технеция в сердечной мышце.

Кардиопротективный эффект препаратов родиолы в определенной степени обусловлен повышением функциональных возможностей эндогенной опиоидной системы – одной из основных центральных стресс-лимитирующих систем организма [274], и активацией процессов биосинтеза белка в миокарде. У интактных животных экстракт родиолы повышал концентрацию β-эндорфина в плазме крови (в 1,6 раза), в среднем мозге (на 58%), гипоталамусе (на 95%) и гипофизе (на 155%), лей-энкефалина – в плазме крови и надпочечниках (на 52 и 66% соответственно); усиливал биосинтез белка (ускорение включения ^{3}Н-лейцина в миокард на 43%), повышал содержание РНК и ДНК в сердце (на 66 и 38% соответственно) [312, 316].

Экстракт родиолы препятствовал реакции опиоидной системы на стресс: не наблюдалось характерной для ЭБС активации β-эндорфинового звена, возрастала концентрация лей-энкефалина в плазме крови и надпочечниках, причем степень этого подъема коррелировала с повышением устойчивости сердца к стрессорным повреждениям. Препарат предупреждал стресс-индуцированное изменение уровня циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в миокарде (у интактных животных ЭБС вызывал увеличение цАМФ в 2 раза и снижение содержания цГМФ в 1,5 раза). Он также существенно ограничивал снижение интенсивности биосинтеза белка и падение концентрации РНК при последующем стрессе, уменьшал стрессорный выброс кортизола и глюкагона [275, 278, 312, 315].

В кардиопротективном эффекте экстракта родиолы, по-видимому, участвует также периферическая стресс-лимитирующая система простагландинов. Препарат при курсовом введении, не изменяя уровня простациклина, снижал в 1,5 раза содержание в миокардиоцитах тромбоксана по сравнению с таковым у интактных животных. При ЭБС экстракт родиолы препятствовал увеличению содержания тром-

боксана в ткани сердца, наблюдаемому в стресс-контроле. Вместе с тем вызываемое экстрактом родиолы усиление синтеза стресс-белков (hsp-70) в кардиомиоцитах не играет существенной роли в повышении резистентности сердца к стрессовым повреждениям [272].

Профилактический кардиопротективный эффект экстракта родиолы обнаружен также при изопротереноловом (40 мг/кг подкожно) повреждении миокарда [273, 281]. В его реализации участвуют эндогенные агонисты μ-опиатных рецепторов.

Описанное выше под влиянием курсового введения экстракта родиолы увеличение содержания в плазме крови и тканях энкефалинов, обладающих антиаритмической активностью, побудило Ю.Б. Лишманова и соавт. [276, 283, 284, 310] исследовать антиаритмический эффект препаратов родиолы. У адаптированных экстрактом родиолы (1 мл/кг внутрь в течение 5–8 дней) крыс-самцов линии Вистар при внутривенном введении адреналина в дозе 90 мг/кг желудочковые экстрасистолы наблюдались лишь у 20% животных, в контроле – у 94%. Аналогичные данные были получены на модели аритмий, вызванных внутривенным введением 10% раствора $CaCl_2$: у адаптированных животных множественные желудочковые экстрасистолы и/или фибрилляция желудочков возникали только в 33% случаев по сравнению с 95% в контроле. *n*-Тирозол (20 мг/кг) на этой модели проявил существенно более слабую антиаритмическую активность. Оба препарата не влияли на течение аконитиновых аритмий. Авторы полагают, что антиаритмическое действие препаратов родиолы связано с уменьшением концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах. В реализации этого эффекта, по-видимому, участвуют опиоидная и вегетативная нервная системы: налоксон (антагонист опиатных рецепторов), гексометоний (ганглиоблокатор), резерпин (ингибитор депонирования моноаминов) у адаптированных животных существенно ослабляли антиаритмическое действие экстракта родиолы [282–284, 310].

Кардиопротективные и антиаритмические свойства экстракта родиолы получили подтверждение при ишемических и реперфузионных повреждениях изолированного сердца крыс [18, 277, 311, 334]. Основными проявлениями реперфузионного повреждения сердца служат: контрактура, снижение амплитуды сокращений, феномен no-reflow (невосстановленный кровоток), которые приводят к нарушению насосной функции сердца. Предварительная адаптация животных (введение 1 или 3,5 мл/кг препарата в желудок в течение 8 дней)

предупреждала снижение сократительной активности и устраняла реперфузионные желудочковые аритмии изолированного сердца после моделирования ишемии (прекращение подачи раствора Кребса–Хензелейта на 45 мин с последующей 60-минутной реперфузией), препятствовала снижению коронарного кровотока и развитию контрактуры в постишемическом периоде. Экстракт родиолы повышал устойчивость к повреждающему действию тотальной ишемии и реперфузии изолированного сердца также крыс, предварительно подвергшихся воздействию низкой температуры и сочетанному воздействию низкой температуры и иммобилизационного стресса [17, 19].

Благодаря стресс-протективным свойствам адаптогены представляют значительный интерес для профилактической медицины, в частности для профилактики онкологических заболеваний, учитывая, что их развитие и используемые для терапии лечебные воздействия оказывают мощное стрессорное воздействие на организм. Кроме того, основными причинами развития этих заболеваний являются нарушения гомеостаза, выражающиеся в возрастном изменении функций адаптационных систем (изменение порога чувствительности гипоталамуса, гиперкортицизм и т.п.), и метаболическая иммунодепрессия [102].

Адаптогены повышают противоопухолевую резистентность организма, ослабляют токсический эффект цитостатиков, усиливают их противоопухолевое и противометастатическое действие, обладают иммуномодулирующим действием у онкологических больных [39, 79, 356, 357, 498, 552–554].

В Томском НИИ фармакологии СО РАМН К.В. Яременко с сотрудниками изучена эффективность препаратов родиолы на моделях перевиваемых опухолей мышей и крыс (лимфома НК/Ly, аденокарцинома Эрлиха, меланома В-16, карцинома легких Льюис, лимфосаркома Плисса, карциносаркома-256 Уокера), различающихся по скорости роста, условиям развития, путям метастазирования (лимфогенный и гематогенный), чувствительности к химиотерапии [97, 98, 100, 101, 141, 356, 385, 498, 555–557]. Экстракт родиолы (в желудок 5 мл/кг мышам, 1 мл/кг крысам), *п*-тирозол (мышам в желудок 200 мг/кг, внутримышечно 100 мг/кг; крысам – 100 и 50 мг/кг соответственно) и салидрозид (мышам внутримышечно 50 мг/кг) при курсовом (6–10 дней) введении оказывали значительное противоопухолевое действие, существенно превосходящее эффект экстракта элеутеро-

кокка. Препараты родиолы удлиняли латентный период развития опухолей и тормозили их рост (на 40–75%), увеличивали антибластомное действие цитостатиков с различным механизмом действия (алкилирующих, антиметаболитов, антибиотиков), проявляли миелосупрессивный эффект, препятствуя снижению числа лейкоцитов периферической крови и миелокариоцитов. *n*-Тирозол не индуцировал цитотоксические эффекты в культуре нормальных и опухолевых клеток [140].

Экстракт родиолы и *n*-тирозол оказывают стресс-регулирующее действие у животных с перевиваемыми опухолями: снижают уровень кортикостерона и кортизола в плазме крови, нормализуют относительную массу органов триады Селье, восстанавливают чувствительность гипоталамуса к ингибирующему влиянию глюкокортикоидов. Кроме того, они повышают функциональную активность клеток лимфоузла и фагоцитарную активность нейтрофилов [39]. Регулирующий эффект препаратов родиолы по отношению к функциональной активности коры надпочечников и гипоталамуса у мышей с перевиваемыми опухолями показан также с помощью нагрузочных проб с дексаметазоном и АКТГ [487].

У животных, предрасположенных к спонтанным опухолям (мыши высокораковой линии A/Sn с врожденным иммунодефицитом), экстракт родиолы (1 мл/кг, начиная с 2-месячного возраста) усиливал противоопухолевую защиту организма: отодвигал сроки развития опухолей, снижал скорость их роста и частоту возникновения (в 3,3 раза), а также увеличивал продолжительность жизни подопытных животных [98, 555].

У линейных мышей со спонтанным опухолеобразованием в печени экстракт родиолы, стимулируя тканевую интеграцию гепатоцитов и функциональную активность Т-лимфоцитов, замедлял процесс опухолевого роста [42, 43].

Антибластомогенные эффекты родиолы, очевидно, обусловлены ее антимутагенным действием. Экстракт биомассы каллусной культуры клеток корня родиолы в тесте Эймса – Salmonella/микросомы существенно тормозил (до 90%) индукцию генных мутаций индикаторных штаммов Salmonella thyphimurium TA 98 и TA 100, вызванных различными мутагенами (ДДДТДП, бенз(а)пирен, азид натрия и др.),

[39] Под влиянием *n*-тирозола возрастает абсолютное содержание нейтрофильных гранулоцитов, эритроцитов и ретикулоцитов периферической крови.

в вариантах прямого контакта и с метаболической активацией [109]. В модифицированной тест-системе Escherichia coli/бактериофаг лямбда, позволяющей разграничить защитную и собственно антимутагенную активность, препарат проявил, наряду с антимутагенным, более выраженное протективное действие [96]. В опытах на белых беспородных мышах-самцах экстракт родиолы (50–500 мг/кг) снижал образование аберраций хромосом и клеток с микроядрами, индуцируемых циклофосфаном (50 мг/кг внутрибрюшинно) в клетках костного мозга, в 2–3 раза по сравнению с контролем [404]. Антимутагенный эффект родиолы, по данным авторов, направлен непосредственно на клетки-мишени и сопровождается повышением эффективности механизма репарации ДНК.

Экстракт родиолы и *п*-тирозол тормозят метастазирование и рецидивирование опухолей. На моделях метастазирующих опухолей (меланома В-16, карцинома легких Льюис, лимфосаркома Плисса) эти препараты при курсовом введении препятствовали росту первичного опухолевого узла и снижали частоту метастазирования в 2–5 раз. Антиметастатические свойства экстракта родиолы сохранялись и после оперативного удаления первичной опухоли, т.е. в условиях, когда к воздействию операционного стресса присоединяются еще и нарушения взаимодействия между первичной опухолью и ее метастазами. Препараты родиолы удлиняли продолжительность жизни мышей с рецидивирующими опухолями (лимфома НК/Ly, аденокарцинома Эрлиха). В сочетании с цитостатиком циклофосфаном они значительно усиливали его противоопухолевую и в особенности противометастатическую эффективность, причем в ряде случаев метастазы у животных полностью отсутствовали. Препараты родиолы оказывали защитное действие на показатели костномозгового кроветворения в условиях проведения химиотерапии циклофосфаном или 5-фторурацилом [98, 99, 101, 140, 385]. Экстракт родиолы и *п*-тирозол усиливали противорецидивный эффект сарколизина [98, 557].

По противоопухолевому, противометастатическому и противорецидивному эффектам экстракт родиолы существенно превосходит экстракт элеутерококка [98].

Одним из возможных механизмов антиметастатического действия родиолы является ее антистрессорная активность. Так, в опытах на крысах с лимфосаркомой Плисса наблюдалось нормализующее влияние экстракта родиолы на функцию коры надпочечников, при этом

снижение уровня 11-ОКС в плазме крови коррелировало с противометастатическим эффектом препарата (r = 0,598) [98].

У крыс с лимфосаркомой Плисса и частичной гепатэктомией экстракт родиолы существенно тормозил пролиферацию клеток опухоли и процесс метастазирования. Препарат усиливал цитотоксическую активность естественных клеток-киллеров, генерируемых тканью печени на фоне процесса репаративной регенерации [31, 490, 509].

С.Н. Удинцев и соавт. [488, 491] выявили гепатопротективные свойства экстракта родиолы и *п*-тирозола в экспериментах на мышах с метастазами аденокарциномы Эрлиха в печень на фоне химиотерапии гепатотоксичным цитостатиком адриамицином. В контрольных экспериментах введение цитостатитка сопровождалось резким увеличением активности аминотрансфераз в крови животных: аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в 2 и 5 раз соответственно без существенного влияния на процесс метастазирования. При комбинировании цитостатика с препаратами родиолы активность ферментов достоверно снизилась, а ингибиция процесса метастазирования достигла 80%.

В экспериментах in vitro, проведенных с применением методики диффузионных камер и двуслойных агаровых систем, препараты родиолы способствовали повышению специфической цитостатический активности естественных факторов-регуляторов пролиферации клеток здоровых тканей (костного мозга, кишечника) [493, 494]. *п*-Тирозол избирательно стимулировал пролиферативную активность клеток-мишеней здоровых тканей и ингибировал этот вид активности у трансформированных клеточных элементов [496, 497]. Экстракт родиолы усиливал цитостатическую активность естественных факторов-регуляторов, генерируемых тканью печени на фоне репаративной регенерации после частичной гепатэктомии [490, 492, 497].

Помимо усиления специфического действия химиотерапии, сочетанное применение препаратов родиолы с химиотерапевтическими средствами (циклофосфаном, сарколизином, 5-фторурацилом) снижает токсичность последних, в частности, при цитостатической гемодепрессии экстракт родиолы активизировал динамику восстановления количества эритроцитов, ретикулоцитов и концентрацию гемоглобина в периферической крови [101, 340, 486, 494, 495, 555, 557].

Изучение влияния экстракта родиолы на процессы репаративной регенерации опухоли и здоровых тканей на фоне цитостатической

химиотерапии показало, что при комбинировании цитостатика циклофосфана с экстрактом родиолы эффект ингибиции синтеза ДНК, судя по активности включения меченых предшественников, в ткани тонкого кишечника полностью отсутствовал, а в ткани опухоли не только сохранялся, но и начал достоверно проявляться в более ранние сроки [485].

Препараты родиолы проявляют иммуномодулирующее действие, повышая функциональную активность лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов и естественных клеток-киллеров. Повышение цитотоксической активности естественных клеток-киллеров выявляется в основном в ткани легкого, в меньшей степени тонкого кишечника [31]. *п*-Тирозол, кроме того, оказывает защитное действие на белую кровь и эритрон: возрастает абсолютное содержание нейтрофильных гранулоцитов, эритроцитов и ретикулоцитов периферической крови.

Весьма частым осложнением цитостатической болезни является энтеропатия в связи с высокой пролиферирующей активностью клеток эпителия тонкого кишечника. У мышей с асцитной опухолью Эрлиха цитостатики (5-фторурацил, рубомицин) уменьшают число клеток в криптах и на ворсинках слизистой оболочки тонкой кишки, угнетают митотическую активность эпителиоцитов крипт и увеличивают число патологических митозов. Экстракт родиолы на фоне терапии цитостатиками, не ослабляя их противоопухолевого действие, стимулирует процессы репаративной регенерации в эпителии кишечника [37, 555]. Очевидно, целесообразна профилактика с помощью экстракта родиолы угнетения кроветворения, а также энтеропатий, т.е. комплекса изменений, определяющих развитие цитостатической болезни.

Таким образом, препараты родиолы повышают чувствительность опухоли к химиотерапевтическим воздействиям, позволяя снизить дозу основного препарата, и усиливают толерантность организма к цитостатической терапии. Терапевтический эффект биологически активных веществ родиолы, наряду с прямым воздействием на опухолевые клетки, обусловлен их способностью изменять биологическую реакцию организма на опухоль, воздействуя на регуляторные гомеостатические системы организма.

Представленные экспериментальные материалы позволяют рекомендовать проверку эффективности экстракта родиолы в клинической

онкологии в сочетании с хирургическим и химиотерапевтическим лечением, а также в промежутках между курсами специфической терапии. Первые результаты таких исследований представлены в гл. VIII.

Значительная роль в реализации адаптогенного, в частности стресс-протективного, действия препаратов родиолы принадлежит антиоксидантным свойствам таких содержащихся в этом растении флавоноидов, как салидрозид и *n*-тирозол (см. гл. I). Как ингибитор процесса свободнорадикального окисления, салидрозид проявляет бифункциональные свойства: он является акцептором радикалов, участвующих в окислении, а также снимает стадию вырожденного окисления, реагируя с пероксидными продуктами по гетеролитическому механизму [69, 70, 76, 87, 148].

Выше уже была отмечена тесная зависимость между антигипоксическим и антиоксидантным действием препаратов родиолы. Очевидно, при стрессе препараты родиолы препятствуют усилению ПОЛ и стимулируют антиоксидантные системы организма.

Глава VIII

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ РОДИОЛЫ

На основании положительных результатов клинических испытаний Фармакологический комитет Министерства здравоохранения СССР в 1969 году рекомендовал разрешить медицинское применение и промышленное производство жидкого экстракта родиолы розовой. Приказом министра здравоохранения СССР № 933 от 13 октября 1975 года препарат зарегистрирован за № 75/933/14 и разрешен к выпуску для медицинских целей под названием "Экстракт родиолы жидкий".

Лечебное действие препарата исследовано в клинике психиатрии Томского медицинского института (научный руководитель – проф. Е.Д. Красик) в стационарных и амбулаторных условиях на 53 здоровых лицах и 412 больных неврозами, вегетативно-сосудистой дистонией, гипотонией, шизофренией с ремиссией по астеническому типу и астеническими синдромами функционального и органического генеза. Экстракт родиолы назначали по 5–25 капель 3 раза в день за 15–30 мин до еды в 1/4 стакана воды. Длительность приема была индивидуальной (от 10 дней до 4 месяцев).

В процессе определения терапевтической дозы экстракта родиолы на первых этапах клинического испытания выяснилось, что увеличение дозы до 30–40 капель вызывает у части больных на 2–3-й день повышенную раздражительность, бессонницу, неприятные ощущения в области сердца.

Экстракт родиолы оказался ценным лечебным средством у практически здоровых лиц с наклонностью к астенизации при работе, требующей повышенной умственной нагрузки [189]. Астенизация проявлялась в снижении работоспособности, затруднении засыпания, плохом аппетите, раздражительности и головных болях. Подобные состояния в прошлом у всех наблюдаемых отмечались многократно после интенсивной работы, требующей значительного умственного

напряжения. Однако явления астении возникали без психогении и не сопровождались комплексом нарушений, которые бы позволяли диагностировать неврастению.

С целью профилактики астении 27 практически здоровым студентам, врачам, научным работникам в возрасте 19–46 лет назначали экстракт родиолы (5–10 капель) утром или утром и днем, 2–3 недели, начиная за несколько дней до предполагаемой напряженной умственной работы и в течение всего периода ее выполнения (например, сессия для студентов, работа над проектом и пр.). Во всех случаях курсовое применение экстракта родиолы предотвращало астеническую декомпенсацию при работе, требующей длительной и напряженной умственной деятельности.

Положительный терапевтический эффект был получен также у больных с выраженными астеническими состояниями различного генеза [190]. Под наблюдением находилось 128 человек в возрасте от 17 до 55 лет (женщин – 53, мужчин – 75). В результате лечения экстрактом родиолы у 81 больного (64%) значительно уменьшились или полностью исчезли клинические проявления астенического синдрома (общая слабость, снижение работоспособности, памяти, повышенная отвлекаемость, раздражительность, головная боль, бессонница, вегетативные дисфункции). Субъективное улучшение состояния больных подтверждено психологическим обследованием, а также повышением продуктивности трудовой деятельности.

Более отчетливо выражено терапевтическое действие препарата при психогенно и соматогенно обусловленных астенических состояниях (неврастения – 82%, астенические реконвалесценции после соматических и инфекционных заболеваний – 80%). Например, у больных с астеническим состоянием после гриппа уже на 3–4-й день уменьшались утомляемость, вялость, дневная сонливость, улучшалась умственная и физическая работоспособность. Больные лучше концентрировали внимание, у них уменьшалась или исчезала головная боль.

Не обнаружен терапевтический эффект от действия экстракта родиолы при астенических состояниях грубо органического генеза. Это положение не относится к травматической церебрастении с давностью заболевания до 5 лет. В данной группе больных экстракт родиолы не только уменьшал или снимал общую слабость, утомляемость, но и отчетливо способствовал нормализации вегетативных функций (в 67% случаев).

Оправдано применение экстракта родиолы в комплексной поддерживающей терапии для углубления и стабилизации ремиссии по астеническому типу у больных шизофренией. Лечение в этой группе больных должно продолжаться 1–2 месяца. Катамнестические наблюдения показали, что наиболее отчетливый терапевтический эффект достигается при ремиссиях по астеническому типу у больных периодической и параноидной (шубообразное течение) формами шизофрении. Отмечено уменьшение вялости, увеличение продуктивности умственной и физической работы, расширение круга интересов, появление чувства бодрости.

Клиническое изучение динамики обратного развития астенической симптоматики показало, что экстракт родиолы также смягчает или устраняет депрессивную и ипохондрическую симптоматику, которая часто сопровождает или включается в астенический симптомокомплекс при астено-депрессивных и астено-ипохондрических состояниях различной нозологии, в том числе и при шизофрении. При сочетании астении с параноидными переживаниями или глубокими эмоциональными изменениями лечение не давало эффекта.

Аналогичные результаты получены при клиническом и патопсихологическом исследовании эффективности экстракта родиолы у 58 больных с астеническими состояниями экзогенно-органического генеза (М.Н. Михайлова). Препарат назначали по 15 и 25 капель 3 раза в день в течение месяца (у части больных – до 4 месяцев).

Под влиянием экстракта родиолы в дозе 15 капель исчезали или уменьшались: общая слабость, чувство разбитости по утрам, повышенная утомляемость, сонливость днем (без последующего нарушения ночного сна). Побочных явлений от этой дозы, как правило, не наблюдалось. Лишь у одной больной (из 28) к концу третьей недели ухудшился сон, появилась тревога, внутреннее беспокойство. После снижения дозы препарата до 6 капель 2 раза в день описанные симптомы исчезли.

У подавляющего большинства больных (39 из 58), имевших пре- и интрасомнические расстройства (затруднение засыпания, сопровождавшееся гипнагогическими галлюцинациями; пробуждения ночью), в процессе лечения улучшился сон. Нормализация сна, как и уменьшение других проявлений астении, зависела от степени их выраженности и глубины патологического процесса, следствием которого и явилось возникновение астенического синдрома.

Параллельно с уменьшением астенических проявлений в большинстве случаев улучшалось настроение больных. Они становились более общительными, активными, повышался уровень побуждений, что, очевидно, свидетельствует о тимоаналептическом эффекте препарата. Как правило, наблюдалось повышение способности к концентрации активного внимания, облегчалась его переключаемость, улучшалась память. На второй – третьей неделе лечения больные отмечали понижение сенсорной возбудимости: громкие звуки, яркий свет не вызывали раздражения, головной боли, чувства тяжести в голове.

Головные боли в структуре астенического синдрома у большинства обследованных больных были обусловлены наличием внутричерепной гипертензии. В связи с этим заслуживает внимания учащение мочеиспускания, наступавшее параллельно с уменьшением тяжести в голове на 7–9-й день лечения, интенсивности головных болей, их частоты и продолжительности.

30 больных получали экстракт родиолы по 25 капель 3 раза в день. У них обычно положительный эффект проявлялся быстрее, но в ряде случаев на второй – третьей неделе лечения наблюдалось повышение артериального давления, сопровождающееся сжимающими болями в области сердца, за грудиной с иррадиацией в левую руку и лопатку. Чаще боли возникали у лиц с наклонностью к коронароспазму и колебаниям артериального давления.

По более поздним данным, хороший терапевтический эффект получен и при назначении больших доз экстракта родиолы (по 30–40 капель 2–3 раза в день) больным с астеническим синдромом, в структуре которого ведущим являлись мышечная слабость, высокая утомляемость, постоянная вялость, гиперсомния, низкий уровень побуждений, апатия, стойкая артериальная гипотония. По мере уменьшения астенических проявлений дозу препарата следует снизить до 15–20 капель (в течение 2–3 месяцев в утренние и дневные часы).

Экстракт родиолы успешно применен для коррекции побочных проявлений психотропной терапии шизофрении [189]. Препарат назначали в больших дозах (по 25–40 капель) 2–3 раза в день 31 больному с выраженными клиническими проявлениями экстрапирамидных расстройств от приема нейролептиков. Длительность лечения от 1 до 1,5 месяца. У 19 больных экстракт родиолы применяли дополнительно к ромпаркину. В этой группе больных монотерапия ромпаркином

не снимала и не смягчала клинических проявлений побочного эффекта. Наиболее отчетливое терапевтическое влияние экстракт родиолы оказал на явления паркинсонизма, астении и гипотонии в рамках акинетогипотонического и акинетогипертонического синдромов.

Исследования, проведенные В.Я. Семке и В.Н. Судаковым в НИИ психического здоровья Томского научного центра АМН СССР в 1981–1986 годах, также свидетельствуют о положительном действии экстракта родиолы при нервно-психических расстройствах экзогенно-органического генеза. Максимальный терапевтический эффект наблюдался при посттравматических и сосудистых поражениях головного мозга на начальных этапах развития нервно-психических нарушений, нерезко выраженных психопатоподобных и мнестико-интеллектуальных расстройствах у лиц, занятых в профессиях умственного и творческого труда. При выраженных патохарактерологических нарушениях эксплозивного или истерического круга препараты родиолы целесообразно назначать в комбинации с транквилизаторами и антидепрессантами. В этих случаях положительный терапевтический эффект складывается не только из стимулирующего действия родиолы, но и предупреждения или ослабления побочных эффектов, возникающих у больных с нервно-психическими расстройствами органического генеза при применении транквилизаторов и антидепрессантов. У больных с выраженными мнестико-интеллектуальными расстройствами эффективной оказалась комбинация экстракта родиолы с ноотропными препаратами (ноотропил, пирацетам). Применение родиолы у больных с эксплозивным и эйфорическим вариантами органического слабоумия оказалось малоэффективным, а при наличии в структуре нервно-психических расстройств сутяжно-паранойяльных нарушений, признаков алкоголизма наблюдалось ухудшение состояния с дальнейшей дезорганизацией механизмов социально-производственной адаптации.

Назначение экстракта родиолы в сочетании с антидепрессантами при терапии депрессивных состояний различного генеза [53] сокращает пребывание данной категории больных в стационаре. Под действием препаратов наблюдается редукция аффективного, идеаторного и двигательного компонентов депрессивной триады, повышение общей активности, интеллектуальной и физической продуктивности, отмечено уменьшение побочных эффектов трициклических антидепрессантов. Единичные случаи использования экстракта родиолы без

психотропных препаратов в терапии больных невротической депрессией дают основания предполагать наличие антидепрессивных свойств препаратов родиолы.

Для профилактики и лечения алкоголизма рекомендован, помимо жидкого экстракта родиолы, сухой экстракт – родаскон (см. гл. I), способствующий нормализации нейромедиаторных процессов в период реабилитации больных данной патологией [55].

Выраженный терапевтический эффект от экстракта родиолы получен при неврозах [157, 423]. Наблюдения проведены на 65 больных с различными формами неврозов. Кроме обычного клинического наблюдения, исследовали состояние высшей нервной деятельности с помощью методик словесного эксперимента и двигательных условных рефлексов с речевым подкреплением по А.Г. Иванову-Смоленскому.

До лечения больные жаловались на бессонницу, повышенную раздражительность, различные соматические расстройства. По данным словесного эксперимента, у большинства обследованных скрытый период речевых реакций был удлинен до 1,8–6 с (в норме 1,5 с), наблюдались многословие, примитивность ответов, персеверации, отказные реакции, истощаемость речевых реакций к концу исследования. Судя по результатам оценки по речедвигательной методике, у 2/3 больных до лечения имелась слабость тормозного и возбудительного процессов в коре головного мозга. У части больных была нарушена подвижность тормозного процесса, что выразилось в трудности образования дифференцировок.

После курсового назначения экстракта родиолы (по 10 капель 3 раза в день в течение 10 дней) происходило усиление возбудительного и тормозного процессов и нормализация их подвижности. Двигательные условные рефлексы вырабатывались с первых сочетаний, повышалась их величина, прочность, укорачивался латентный период, улучшалась концентрация и ограничивалась генерализация коркового возбуждения, легче образовывались дифференцировки на положительные и отрицательные раздражители, нормализовалось взаимодействие обеих сигнальных систем. У всех больных укорачивался латентный период речевых реакций, исчезали персеверации, отказные реакции, многословие, ответы становились более содержательными, повышались внимание и память.

Анализ характера и частоты изменений отдельных показателей корковой деятельности у обследованных позволяет предположить

преимущественное влияние экстракта родиолы на возбудительный процесс. Стимулирующее действие препарата менее выражено у больных со слабостью тормозного процесса. Помимо нормализации нервных процессов, наступало клиническое улучшение. У больных исчезали раздражительность, неприятные ощущения в области сердца, улучшался сон, аппетит. У лиц, страдавших гипотонией, артериальное давление обычно нормализовалось.

Аналогичный клинический результат получен А.П. Фатеевой [501, 502] и В.А. Смирновым у 177 больных с сосудистой гипотонией. В результате курсового лечения экстрактом родиолы у 92% больных наблюдалась стойкая полная или частичная нормализация брахиального и темпорального давлений с выравниванием височно-плечевого коэффициента. Одновременно наступали улучшение самочувствия, исчезновение головных болей, нормализация сна, восстановление трудоспособности.

Сотрудниками отдела профилактической кардиологии НИИ кардиологии Томского научного центра РАМН выявлен значительный лечебно-профилактический эффект экстракта родиолы в суммарной дозе 0,75 мл в сутки при артериальной гипертонии I–II стадии [489]. Препарат рекомендован в качестве противоишемического средства [268].

Изучение действия экстракта родиолы на функциональные показатели организма добровольцев в возрасте от 19 до 30 лет [29] показало, что препарат по-разному влияет на сердечно-сосудистую систему, дыхание и мышечную силу здоровых людей, независимо от исходного уровня изучаемых показателей. Экстракт родиолы при учащенном пульсе вызывал у 53% испытуемых его замедление, у 20% – незначительное ускорение и у 27% не оказывал влияния. В группе с замедленной частотой пульса препарат у 69% людей приводил к его учащению. Отмечено преимущественно стимулирующее влияние на максимальное артериальное давление и лишь при повышенном давлении выявлен гипотензивный эффект. Заслуживает внимания выраженное стимулирующее действие родиолы на минимальное артериальное давление в условиях гипотензии. При нормальном, частом или редком дыхании применение экстракта родиолы приводило к его учащению соответственно у 57, 52 и 54% испытуемых, причем наиболее значимо наблюдаемый эффект отмечался в последнем случае (учащение на 38%). Мышечная сила под влиянием экстракта родиолы возрастала у 57–69% испытуемых.

А.С. Кодкин (г. Барнаул) сообщил нам об успешном лечении родиолой сексуальных расстройств у мужчин. Под наблюдением находилось 35 больных, страдавших слабой эрекцией, преждевременным семяизвержением или их сочетанием. Длительность заболевания от 1 до 20 лет. Подавляющее большинство больных, кроме жалоб на нарушение половой функции, отмечали повышенную раздражительность, возбудимость, плохой сон, потливость, быструю утомляемость. Экстракт родиолы назначали по 10–15 капель в течение 3 месяцев. В результате лечения у 26 больных наступило значительное улучшение половой функции, отмечена также нормализация сока предстательной железы (увеличение числа лецитиновых зерен), повышение содержания 17-кетостероидов в моче [40].

В.Ф. Олейниченко [349] исследовал влияние экстрактов родиолы и элеутерококка на функцию органа слуха у 37 лиц, работающих в шумном цехе (интенсивность шума у рабочего места 100–180 дБ), и 6 пилотов. У всех обследуемых определяли восприятие шепотной и разговорной речи, проводили камертональные пробы и тональную аудиометрию. Экстракт родиолы (5–10 капель) или элеутерококка (15–20 капель) назначали 2 раза в день в течение 2–3 недель. Родиолу получали 22 человека (19 рабочих и 3 пилота), элеутерококк – 21 человек (18 рабочих и 3 пилота).

До лечения у всех 43 обследуемых выявлено снижение воздушной и костной проводимости на речевые тоны, причем у 36 человек воздушная проводимость была снижена на 40 и более децибелов, костная – на 10–30 дБ. 15 человек не воспринимали звуковые сигналы в диапазоне частот с 4000 до 10000 Гц.

Через 2 недели после ежедневного приема экстракта родиолы воздушная и костная проводимость на речевые тоны повысилась у всех 22 обследуемых: на 10–20 дБ – у 20, на 30–40 дБ – у 2 человек. На высокие тоны воздушная проводимость повысилась на 10 дБ у 9, на 30–40 дБ – у 3 человек и не изменилась у 10 человек; костная проводимость на все тоны повысилась на 10–30 дБ у 9 и не изменилась у 13 обследуемых.

---

[40] Корень родиолы розовой входит в состав сбора, рекомендуемого при нарушении эрекции. Сбор содержит: аир обыкновенный (корневище) – 4 части, девясил высокий (корень) – 2 части, родиола розовая (корневище) – 3 части, левзея сафлоровидная (корневище) – 3 части, солодка голая (корневище) – 1 часть, эфедра горная (трава) – 4 части. *Приготовление*: 1 ст. ложку сбора залить 1 стаканом кипятка и кипятить 10–15 мин, настоять 30–40 мин, процедить. Пить по 1/3 стакана 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 3–4 недель.

У лиц, принимавших экстракт элеутерококка, через 3 недели воздушная и костная проводимость повысилась на речевые тоны у 19 человек из 21, на высокие тоны – у 15 испытуемых. Воздушная проводимость на все тоны повысилась на 10–20 дБ у 13, на речевые тоны – на 30–40 дБ у 6 человек. Костная проводимость повысилась на 10–30 дБ у 18 обследуемых. Положительное воздействие элеутерококка на функциональное состояние органа слуха при шумовых нагрузках отметил Е.Ф. Бабурин (1966): улучшается восприятие как чистых тонов, так и речи.

Экспериментальное исследование влияния препаратов родиолы на функцию половых желез (см. гл. VI) послужило основанием применить экстракт родиолы и родозин с лечебной целью у больных, страдающих аменореей [74]. Наблюдения проведены на 40 женщинах. По возрасту они распределялись следующим образом: от 19 до 25 лет – 14 женщин, от 25 до 35 – 20, свыше 30 лет – 6. Первичной аменореей страдало 7 женщин, вторичной – 33. Аменорея первой степени была у 29 женщин, второй – у 4, третьей – у 7. Длительность заболевания к моменту лечения составляла от 5 месяцев до 5 лет и более.

Все больные подвергались общему клиническому обследованию и специальному гинекологическому. Определяли характер полового цикла по тестам функциональной диагностики (базальная температура, симптом "зрачка", феномен "арборизации", цитология влагалищного мазка, длина полости матки, гистологическое исследование соскоба эндометрия). У части больных выявлялся половой хроматин, исследовалось функциональное состояние щитовидной железы (по поглощению ею радиоактивного йода) и коры надпочечниковых желез (по содержанию в плазме крови 11-ОКС).

Больным назначали экстракт родиолы по 5–8 капель 2 раза в день в течение двух недель или родозин по 1 мл внутримышечно в течение 10 дней. У большинства больных курсовое лечение препаратами родиолы повторялось 2–3 раза, а в отдельных случаях – до 4 раз.

У 25 больных, страдающих вторичной аменореей первой степени, леченных родозином, значительно улучшилось общее состояние, восстановился нормальный менструальный цикл. Базальная температура стала двухфазной. У большинства обследованных больных симптом "зрачка" до лечения отсутствовал, после лечения родозином у всех больных он проявлялся на 8–9-й день и сохранялся до 16-го дня менструального цикла. Феномен "арборизации" до лечения не обна-

руживался, после курса лечения родиолой он отчетливо выявлялся. Размеры матки у 25 женщин до лечения были уменьшены (длина полости матки равнялась 5–5,5 см), после лечения матка приобретала нормальные размеры, длина ее полости составляла 7 см. При гистологическом исследовании эндометрия после лечения в эпителии обнаруживалась отчетливая фаза секреции. Из 25 женщин с восстановленным менструальным циклом у 11 наступила беременность.

У 15 больных после лечения препаратами родиолы улучшения не было. Среди них 11 женщин имели вторую–третью степень вторичной аменореи, 2 – глубокий инфантилизм половой сферы, 1 – ранний климакс.

Выявленное в эксперименте антигипергликемическое действие препаратов родиолы (см. гл. VII) послужило основанием провести сравнительное клиническое исследование эффективности экстрактов родиолы (10 капель), элеутерококка и левзеи (40–60 капель) у больных, страдающих сахарным диабетом [179]. Препараты назначали 3 раза в день в течение 10–14 дней. Под наблюдением находилось 29 больных диабетом легкой и средней тяжести. Исследованные препараты оказались эффективны преимущественно при легких формах сахарного диабета. Отмечено улучшение общего состояния больных и нормализация сна.

Получены положительные результаты использования экстракта родиолы в онкологической практике. Применение препарата в комплексном лечении 52 больных раком яичника II и III стадии ослабило иммуносупрессивное влияние операционной травмы и цитостатической терапии. Экстракт родиолы препятствовал развитию лейкопении, что давало возможность не прерывать курс химиотерапии, наблюдалось объективное улучшение состояния больных по сравнению с контрольной группой [86].

У больных с поверхностным раком мочевого пузыря экстракт родиолы (3 мл 2 раза в день 2-месячными курсами с перерывом 2 недели в течение 1–1,5 года) оказал нормализующее влияние на тканевую интеграцию уротелия, характеристики иммунного статуса (увеличение количества Т-лимфоцитов и хелперов-индукторов). Выявлена тенденция к снижению частоты рецедивов (в 2 раза) [41, 44].

На примере лейкоплакии слизистой оболочки рта выявлен лечебный эффект фитомикса-40 (см. гл. I), позволяющий рассматривать этот препарат как средство профилактики опухолевых заболеваний [45].

В зубоврачебной практике экстракт родиолы применяют для смазывания десен при пиорее [228]. Получен положительный эффект от аппликации на десну повязки со смесью экстракта родиолы и масляного раствора ретинола ацетата (1:1) на 3–4 ч при пародонтозе. Через 4–7 дней лечения десны приобретали нормальный цвет, исчезал отек, уменьшалась кровоточивость [512].

В последние годы родиола и содержащие ее препараты широко используются в "фармакологии здорового человека", задачами которой является коррекция функционального состояния организма здорового человека, находящегося под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, а также в экстремальных условиях функционирования (работа в условиях высокогорья, на глубине океана, в космосе, воздействие жары и холода, большие физические нагрузки и т.п.).

Назначение молодым мужчинам, проживающим более года в высокогорных условиях (5380 м над ур. м.), родиолы в течение 24 дней сопровождалось улучшением структуры и качества сна (значительное укорочение медленной и пролонгирование парадоксальной фазы, укорочение общей продолжительности и повышение индекса эффективности сна) и более высоким насыщением крови кислородом во время сна [582].

Особого внимания заслуживает использование препаратов родиолы в комплексном лечении ослабленных больных, у которых понижена сопротивляемость организма в результате перенесенных заболеваний. В условиях снижения резистентности организма и его иммунологической реактивности, что ведет к росту заболеваемости и хронизации болезней, адаптогены способствуют восстановлению функций органов и систем организма, ответственных за процессы адаптации.

Одним из направлений профилактической медицины является фармакосанация первичной заболеваемости с помощью лекарственных средств, в частности адаптогенов, которые характеризуются высокой степенью безопасности и поливалентностью защитного действия. При профилактическом назначении экстракта родиолы рабочим промышленных предприятий Красноярского края достигнуто снижение заболеваемости простудными и профессиональными заболеваниями [339].

Экстракт родиолы успешно использовали у 40 детей 3–14 лет (до 10 лет по 2–3 капли, свыше 10 лет – по 5 капель в день) в составе патогенетической терапии острого и хронического гломерулонефрита

для повышения неспецифической резистентности организма в период эпидемии гриппа. Препарат оказал иммуномодулирующее действие: возросли фагоцитарный показатель и бактерицидная активность сыворотки крови. Применение экстракта родиолы позволило избежать у детей с гломерулонефритом присоединения вирусных инфекций, в то время как большинство пациентов контрольной группы (16 из 20) перенесли грипп, ОРВИ, что ухудшило течение основного заболевания [287].

Н.К. Бычкова и М.А. Кеслер исследовали эффективность экстракта родиолы у 40 подростков 12–16 лет с синдромом вегетативной дистонии в весенний период 2002 года. Препарат назначали по 10 капель 2 раза в день в течение месяца. По окончании лечения все пациенты отмечали улучшение самочувствия: повышение толерантности к психо-эмоциональным и физическим нагрузкам, уменьшение волнения, нормализацию сна, уменьшение жалоб со стороны органов пищеварения. Меньшее число детей по сравнению с подростками контрольной группы заболели ОРВИ, включая грипп.

В процессе клинических испытаний экстракта родиолы не выявлено токсикоманического или психологического привыкания к препарату. Мы не встретили также указаний на привыкание к золотому корню и у коренного населения Алтая, применяющего это растение в течение столетий.

Таким образом, препараты родиолы показаны:

1) здоровым лицам при повышенной умственной нагрузке (операторская деятельность, экзаменационная сессия, защита диплома и т.д.), для восстановления или увеличения работоспособности и выносливости в процессе выполнения и после длительных интенсивных физических нагрузок, при работе в экстремальных условиях (подводные работы, высокогорье, условия Заполярья) – экстракт родиолы жидкий по 5–10 капель в 1/4 стакана воды или родаскон 1–2 таблетки на прием за 15–20 мин до еды утром и днем за несколько дней до предполагаемой нагрузки и в течение всего периода значительного умственного или физического напряжения;

2) при астенических состояниях после перенесенных заболеваний, физических или психических травм, в период выздоровления после тяжелых соматических заболеваний; при пограничных нервно-психических заболеваниях – неврозах, психопатиях астенического круга, нейроциркуляторной дистонии гипотензивного типа, сексуаль-

ных расстройствах у мужчин типа нарушений эректильной функции; при гипотонии, вегето-сосудистой дистонии, у больных алкоголизмом для снижения проявлений токсического действия этанола и абстинентного синдрома, при шизофрении с ремиссией по астеническому типу – по 10–15 капель в 1/4 стакана воды или по 2–3 таблетки на прием за 15–20 мин до еды 2–3 раза в день в течение 2– 3 недель;

3) для комплексной коррекции побочных явлений при лечении нейролептиками (экстрапирамидные расстройства) – по 20–25 капель в 1/4 стакана воды на прием за 15–20 мин до еды 2–3 раза в день в течение 1–2 месяцев. Начинают с 10 капель, в случае недостаточной эффективности дозу повышают, добавляя каждые 3–4 дня по 5 капель на прием, но не более 40 капель на прием и не более 80 капель в сутки;

4) для лечения пародонтоза используют аппликации экстракта родиолы жидкого, разведенного водой (1:10), на десны. Продолжительность процедуры 15–20 мин;

5) в спортивной фармакологии экстракт родиолы используют по двум схемам: а) ударный метод – для быстрого повышения или восстановления работоспособности; назначают большие дозы, индивидуально подобранные ранее; б) курсовой метод – для получения отсроченного действия с постепенным достижением фазы суперкомпенсации; по мере привыкания дозы постепенно увеличивают, но не более чем в 3–4 раза по сравнению с исходной. Обычно начинают с дозы 10 капель жидкого экстракта 2 раза в день, каждую неделю дозу увеличивают на 5 капель. К концу курса доза достигает 40 капель на прием.

Как и другие психостимуляторы группы женьшеня, препараты родиолы назначают людям старших возрастных групп для повышения жизненного тонуса.

При применении препаратов родиолы побочное действие наблюдается редко. Возможны раздражительность, тахикардия, нарушения сна, головная боль. В этих случаях уменьшают дозу или прекращают прием препарата.

Во избежание нарушений сна препараты родиолы не следует принимать позднее чем за 4–5 ч до сна.

Экстракт родиолы противопоказан при гиперчувствительности, резко выраженной артериальной гипертонии, повышенной возбудимости, расстройствах сна, эпилепсии и судорожных состояниях, ост-

рых инфекционных заболеваниях. Препарат не рекомендуется принимать детям до 12 лет, при беременности и кормящим матерям. Экстракт родиолы ослабляет эффект хлорпромазина.

Клинические испытания синтетического *n*-тирозола (таблетки по 5 мг 2–3 раза в день в течение 2–6 недель) проведены в НПО по клинической фармакологии Московской медицинской академии (научный руководитель – академик РАМН В.Г. Кукес) и в НИИ клинической психиатрии Всесоюзного научного центра психического здоровья АМН СССР (научный руководитель – профессор В.Я. Гиндикин). Препарат назначали 6 переутомленным практически здоровым людям, 30 лицам, ослабленным в результате длительного заболевания, 14 больным с функциональными заболеваниями нервной системы (вегето-сосудистая дистония, астено-невротический синдром) и 37 больным с нервно-психическими расстройствами органического генеза и пограничными состояниями (шизофрения вялотекущая с преобладанием астено-невротических расстройств, циклотимия с астено-депрессивными и астено-ипохондрическими фазами, психопатии, неврозы).

Препарат оказал выраженное стимулирующее действие у практически здоровых лиц, находящихся в состоянии переутомления, у больных с астеническими состояниями на фоне соматических заболеваний в период реконвалесценции, а также при астенических, астено-депрессивных и астено-ипохондрических расстройствах невротического уровня. Под влиянием *n*-тирозола снижалась утомляемость, повышалась умственная и физическая работоспособность, появлялась уверенность в своих силах, больные становились более активными, сглаживались проявления психо-вегетативных и вегето-сосудистых расстройств, нормализовалось артериальное давление на фоне улучшения общего самочувствия у больных с гипотоническим типом вегето-сосудистой дистонии, повышалась половая потенция, в некоторых случаях уменьшалась выраженность проявлений невротической депрессии.

Таким образом, *n*-тирозол перспективен как средство профилактики и коррекции переутомления (особенно при интенсивных умственных и эмоциональных нагрузках); у практически здоровых людей с наклонностью к астенизации при работе, требующей повышенной умственной нагрузки; для восстановления работоспособности в процессе выполнения и после длительных интенсивных физических

нагрузок; как общеукрепляющее средство, нормализующее функциональные показатели центральной нервной системы; в комплексной терапии пограничных нервно-психических состояний, а также у больных с астеническими состояниями в реабилитационный период после соматических или инфекционных заболеваний.

Литература

1. *Адамчук Л.В.* Адаптогенный эффект препаратов золотого корня при длительных мышечных нагрузках // Материалы XVI Всесоюз. конф. по спортивной медицине. –М., 1969. – С. 115–116.

2. *Адамчук Л.В.* Влияние препаратов золотого корня и пиридрола на процесс восстановления пластического обмена у крыс при истощающей физической работе: Дис. … канд. биол. наук. – Томск, 1969. – 186 с.

3. *Адамчук Л.В.* Влияние родозина на содержание нуклеиновых кислот и активность аминоацил-РНК-синтетазы в скелетных мыщцах крыс при утомительных мышечных нагрузках // Второй Всесоюз. биохим. съезд: Тез. секционных сообщений, 9-я секция. Биохимия мышц. – Ташкент, 1969. – С. 66–67.

4. *Адамчук Л.В., Сальник Б.Ю.* Влияние некоторых препаратов золотого корня и пиридрола на пластический обмен у крыс при истощающих мышечных нагрузках // Сб. работ Ин-та цитологии АН СССР. – Л., 1971. – Т. 14. – С. 89–92.

5. *Азизов А.П., Сейфулла Р.Д.* Влияние элтона, леветона, фитотона и адаптона на работоспособность экспериментальных животных // Экспер. и клин. фармакол. 1998. – № 3. – С. 61–63.

6. *Аксенова Р.А.* К фармакологии родиолозида: Дис. … канд. биол. наук. – Томск, 1968. – 154 с.

7. *Аксенова Р.А., Зотова М.И., Нехода М.Ф., Чердынцев С.Г.* Стимулирующее и адаптогенное действие очищенного препарата золотого корня – родозина // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 77–79.

8. *Александрова И., Данилина А.* (Alexandrova J., Danilina A.) Rhodiola rosea tissue culture the source of biologically active substances // Second Internat. Confer. of Chem. and Biotechnol. of biologically active natur. products. – Budapest, 1983. – P. 257.

9. *Александрова И.В., Данилина А.Н., Галкина Л.В., Анисимов О.А.* Способ получения биологически активных веществ: А. с. № 885252 СССР. Опубл. в Б.И. – 1981. – № 44.

10. *Андреева В.Н.* Особенности распространения и экологии Rhodiola rosea L. в условиях Мурманской области // Биологические проблемы Севера: Тез. докл. VIII симпоз. Пленар. докл.: ботаника, лесоведение и лесоводство, интродукция и зеленое строительство. – Апатиты, 1979. – С. 19–20.

11. *Андреева В.Н., Похилько А.А., Царева В.Т.* Биологическая флора Мурманской области. – Апатиты, 1987. – С. 21–29.

12. *Андреева Т.И., Рудько Н.Г., Тимофеева Н.М.* К исследованию влияния различных факторов на накопление салидрозида в родиоле розовой // Молодые ученые и специалисты народному хозяйству. – Томск, 1983. – С. 3–4.

13. *Арбузов С.Я.* Пробуждающее и антинаркотическое действие стимуляторов нервной системы. – М., 1960. – 270 с.

14. *Арушанян Э.Б.* Нейрохимический и нейрофизиологический механизмы психостимулирующего действия фенамина // Фармакол. и токсикол. – 1975. – № 1. – С. 112–120.

15. *Арушанян Э.Б., Белозерцев Ю.А.* Психостимулирующие вещества. – Чита, 1979. – 150 с.

16. *Арушанян Э.Б., Отеллин В.А.* Хвостатое ядро. – Л., 1976. – 323 с.

17. *Афанасьев С.А., Алексеева Е.Д., Бардамова И.Б. и др.* Сократительная функция сердца после острого охлаждения организма и адаптогенная коррекция ее нарушений // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1993.– № 11. – С. 480–483.

18. *Афанасьев С.А., Крылатов А.В., Ласукова Т.В., Лишманов Ю.Б.* Участие индуцибельных стресс-белков в реализации кардиопротекторного действия Rhodiola rosea // Биохимия. – 1996. – № 10. – С. 1779–1784.

19. *Афанасьев С.А., Лишманов Ю.Б., Ласукова Т.В., Наумова А.В.* Влияние родиолы розовой на устойчивость изолированного сердца стрессированных крыс к ишемическому и реперфузионному повреждениям // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1997. – № 5. – С. 514–517.

20. *Баклаваджян О.Г., Киприн Т.К.* Анализ влияния гипоталамуса на моно- и полисинаптические потенциалы спинного мозга и на электрокортикограмму // Физиол. ж. СССР. – 1967. – № 5. – С. 506–513.

21. *Баньковский А.И., Зарубина М.П., Сергеева Л.Л.* Исследование растений, применяемых в народной медицине, на содержание алкалоидов // Тр. Всесоюз. НИИ лекарств. и ароматич. растений. – М., 1947. – Вып. 9. – С. 119–179.

22. *Барбашова Э.Г.* Некоторые итоги изучения природы резистентности организма и механизмов ее изменения // Косм. биология. – 1969. – № 4. – С. 6–12.

23. *Барнаулов О.Д., Лимаренко А.Ю., Куркин В.А. и др.* Сравнительная оценка биологической активности соединений, выделенных из видов Rhodiola L. // Хим.-фарм. ж. – 1986. – № 9. – С. 1107–1112.

24. *Бахарева Г.И.* Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на показатели азотистого обмена при мышечной деятельности различной длительности: Дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 1968. – 257 с.

25. *Башкирова И.Б., Ларионов Л.П., Щеголев А.А.* Анализ содержания салидрозида в продуктах, получаемых спиртовой экстракцией из корней и фитокрипа родиолы розовой (Rhodiola rosea) // Актуал. пробл. фармац. науки и образования: итоги и перспективы: Материалы межвуз. юбил. научно-

практич. конф., посвящ. 85-летию высшего образования на Урале. – Пермь, 2001. – С. 97–98.

26. *Бездетко Г.Н., Брехман И.И., Дардымов И.В. и др.* Влияние гликозидов элеутерококка на ядерную активность РНК-полимеразы скелетных мышц и печени после физической работы // Вопр. мед. химии. – 1973. – № 3. – С. 245–248.

27. *Бездетко Г.Н., Смолина Т.М., Шулятева Л.Д.* Влияние экстрактов женьшеня и элеутерококка колючего на течение аллоксанового диабета у крыс // Материалы 2-го совещ. по исследованию лекарств. растений Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1961. – С. 11–12.

28. *Белозерцев Ю.А., Юнцев С.В.* Спектр действия новых ноотропов // Фармакология и современная медицина. Пленум Правления Рос. науч. общества фармакологов. Санкт-Петербург, 19–21 октября 1999 г. – СПб., 1999. – С. 12–13.

29. *Бендер К.И., Фрейдман С.Л., Богословская С.И. и др.* Действие родиолы розовой (золотого корня) и элеутерококка на функциональные показатели // Здравоохранение Казахстана. – 1978. – № 2. – С. 78–79.

30. *Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др.* Фармакологическая коррекция утомления. – М., 1984. – 208 с.

31. *Богдашин И.В., Удинцев С.Н., Суслов Н.И.* Влияние экстракта родиолы на цитотоксическую активность естественных клеток-киллеров печени, селезенки, легких, тонкого кишечника крыс после частичной гепатэктомии // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1990. – № 10. – С. 409–411.

32. *Бойкова В.В., Акулова З.В.* Влияние настоек некоторых лекарственных растений на овуляторную функцию экспериментальных животных // Растит. ресурсы. – 1995. – Вып. 2. – С. 57–60.

33. *Болдырев А.А.* Карнозин. – М., 1998. – 317 с.

34. *Большакова И.В., Лозовская Е.Л., Сапежинский И.И.* Антиоксидантные свойства ряда экстрактов лекарственных растений // Биофизика. – 1997. – Вып. 2. – С. 480–483.

35. *Борилкевич В.Е.* Физическая работоспособность в экстремальных условиях мышечной деятельности. – Л., 1982. – 96 с.

36. *Борисовская Г.М.* Анатомо-систематическое исследование некоторых представителей семейства Crassulacaeae D. C. // Вестн. Ленингр. университета. Сер. биологии. – Л., 1960. – Т. 21, № 4. – С. 159–162.

37. *Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Яременко К.В.* Снижение токсического действия рубомицина на тонкую кишку мышей с перевиваемой опухолью с помощью экстракта родиолы // Антибиотики и химиотер. – 1988. – № 8. – С. 615–617.

38. *Бородкин Ю.С., Зайцев Ю.В.* Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти. – Л., 1982. – 215 с.

39. *Бочарова О.А.* Адаптогены как средства профилактической онкологии // Вест. РАМН. – 1999. – № 5. – С. 49–53.

40. *Бочарова О.А., Карпова Р.В., Голубева В.А. и др.* Токсикологическое изучение препарата фитомикс-40 // Гигиена и санит. – 1999. – № 5. – С. 60–61.

41. *Бочарова О.А., Матвеев Б.П., Барышников А.Ю. и др.* Влияние экстракта Rhodiola rosea на частоту рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря (экспериментально-клиническое исследование) // Урология и нефрология. – 1995. – № 2. – С. 46–47.

42. *Бочарова О.А., Серебрякова Р.В.* Испытание препаратов растительного происхождения для профилактики и нетоксической терапии онкологических заболеваний на экспериментальных моделях // Вест. РАМН. – 1994. – № 2. – С. 52–55.

43. *Бочарова О.А., Серебрякова Р.В., Бодрова Н.Б.* Профилактический эффект Rhodiola rosea при спонтанном опухолеобразовании в печени на модели высокораковой линии мышей // Вест. РАМН. – 1994. – № 5. – С. 41–43.

44. *Бочарова О.А., Серебрякова Р.В., Филиппова Т.Г. и др.* Перспективы использования фитоадаптогенов для профилактики рака мочевого пузыря // IV Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – М., 1997. – С. 248.

45. *Бочарова О.А., Чекалина Т.Л., Мезенцева М.В. и др.* Эффективность применения фитомикс-40 в лечении лейкоплакии слизистой оболочки полости рта // IX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – М., 2002. – С. 67.

46. *Брауде Н.И., Чернохвостова Е.В.* О механизме действия кортизона на резистентность животных к инфекции // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1964. – № 2. – С. 143–144.

47. *Бреслер С.Е.* Введение в молекулярную биологию. – М.;Л., 1963. – 519 с.

48. *Брехман И.И.* Женьшень. – Л., 1957. – 182 с.

49. *Брехман И.И.* Корень элеутерококка – новое стимулирующее и тонизирующее средство. – Л., 1960. – 22 с.

50. *Брехман И.И.* Элеутерококк. – Л., 1968. – 185 с.

51. *Брехман И.И.* Адаптогены растительного происхождения – фармакологические средства повышения работоспособности и сопротивления организма // Фармакология двигательной деятельности. – М., 1969. – С. 9 –26.

52. *Брехман И.И., Гриневич М.А., Глазунов Г.И.* Влияние жидкого экстракта женьшеня на продолжительность "работы" белых мышей до полного утомления // Сообщ. ДВФ Сиб. отд. АН СССР. – Владивосток, 1963. – № 19. – С. 135 –138.

53. *Бриченко В.С., Куприянова И.Е., Скороходова Т.Ф.* Опыт реабилитации больных реактивными психозами в психиатрических стационарах Томской области // Реабилитация нервно-психических заболеваний и алкоголизма. – Л., 1986. – С. 26–27.

54. *Бронников Ю.Н.* Влияние элеутерококка на рост дизентерийных бактерий и на дизентерийную интоксикацию мышей // Итоги изучения элеутерококка в Советском Союзе. – Владивосток, 1966. – С. 47.

55. *Буланов А.Е., Рослякова Н.А., Кедик С.А., Дуплякина И.Н.* Родаскон – новое лекарственное средство // V Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – М., 1998. – С. 352–353.

56. *Буханова Н.В.* Влияние экстракта родиолы розовой на поведенческие реакции белых крыс различного возраста // Пленум Правления Рос. науч. общества фармакологов. Санкт -Петербург, 19–21 октября 1999 г. – СПб., 1999. – С. 23–24.

57. *Буханова Н.В.* Влияние биологически активных веществ растительного происхождения на поведенческие реакции белых крыс различного возраста // VI Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – М., 1999. – С. 17.

58. *Быков В.А., Запесочная Г.Г., Куркин В.А.* Родиола розовая: традиционные и биотехнологические аспекты получения лекарственных средств (обзор) // Хим. -фарм. ж. – 1999. – № 1. – С. 28–39.

59. *Васильева Т.П.* Влияние экстракта левзеи сафлоровидной на половой аппарат и размножение у белых крыс // Материалы 2-го совещ. по исследованию лекарств. растений Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1961. – С. 23–24.

60. *Вахинг В.А., Алликметс А.Х.* Поведенческие и вегетативные реакции, вызванные химической стимуляцией гипоталамуса и септума // Физиол. ж. СССР. – 1970. – № 1. – С. 38–47.

61. *Везиришвили М.О., Рослякова Н.А., Викман Г., Шевцов В.А.* Влияние разовой дозы препарата на основе сухого стандартизированного экстракта родиолы розовой на умственную деятельность // VIII Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – М., 2001. – С. 553.

62. *Векшина Н.Л., Семенова Т.П.* Изменение уровня серотонина и норадреналина в мозге белых крыс при обучении на эмоционально различном подкреплении // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1976. – № 11. – С. 1285–1286.

63. *Великанова В.И., Краснов Е.А., Дегтярева О.Г.* Спектрофлюориметрическое определение *n*-тирозола // Хим.-фарм. ж. – 1993. – № 4. – С. 64–65.

64. *Величковский Б.Т.* Свободно-радикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. РАМН. – 2001. – № 6. – С. 45–52.

65. *Вершилов П.А., Чернышева М.И., Челядинова Е.Б.* Количественное определение опсонинов в крови при бруцеллезной инфекции // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1965. – № 11. – С. 57–60.

66. *Виноградов М.И.* Физиология трудовых процессов. – Л., 1966. – 367 с.

67. *Виноградова В.М.* Семейство толстянковые // Жизнь растений. – М., 1981. - Т. 5, ч. 2. – 511 с.

68. *Волков В.М.* Восстановительные процессы в спорте. – М., 1977. – 143 с.

69. *Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я., Ишмуратова М.М., Павлова Т.А.* Ингибирующая эффективность салидрозида в реакции радикально-цепного окисления изопропилового спирта // Растит. ресурсы. – 2000. – Вып. 3. – С. 94–98.

70. *Гарифуллина Г.Г., Ишмуратова М.М., Фахрутдинова Е.И., Герчиков А.Я.* Антиокислительная активность экстрактов из корневищ и корней Rhodiola rosea L. и R. iremelica Boriss. // Растит. ресурсы. – 1998. – Вып. 3. – С. 69–74.

71. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов, 1990. – 224 с.

72. *Генес С.Г.* О роли эндокринных желез в компенсаторных реакциях организма // Современные вопросы эндокринологии. – М., 1963. – С. 163–187.

73. *Герасимова Н.Д.* Влияние родозина на яичники и рога матки белых мышей // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 83–84.

74. *Герасимова Н.Д.* Влияние препаратов золотого корня на внутрисекреторную функцию яичников //Материалы науч. конф. по эндокринологической гинекологии. Свердловск, 15–16 сентября 1970 г. – Свердловск, 1970. – С. 46–48.

75. *Герасимова Н.Д., Чердынцев С.Г.* Влияние родозина на эстральный цикл белых мышей // Сб. материалов 4-й науч. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов Зап.-Сиб. объединения. – Красноярск, 1969. – № 1–2. – С. 747–749.

76. *Герчиков А.Я., Гарифуллина Г.Г., Ишмуратова М.М.* Эффективность и кинетические закономерности ингибирующего действия экстрактов родиолы розовой // V Междунар. конф. "Биоантиоксидант". Москва, 18–20 ноября 1998 г.: Тез. докладов. – М., 1998. – С. 33.

77. *Голиков П.П.* Зависимость противоотечного эффекта аралиевых от сезона, пола и гипофизадреналовой системы у мышей // Материалы 2-го совещ. по исследованию лекарств. растений Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1961. – С. 31–32.

78. *Голиков П.П., Иконникова Н.П.* Первый опыт профилактики некоторых заболеваний элеутерококком и другими лекарственными веществами // Симпозиумы по элеутерококку и женьшеню. – Владивосток, 1962. – С. 51–52.

79. *Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П.* Препараты из растений в комплексной терапии злокачественных новообразований. – Томск, 2000. – 129 с.

80. *Горчаковский П.Л.* Флора и растительность высокогорий Урала // Науч. тр. Свердл. ин-та биологии. – Свердловск, 1966. – № 48. – С. 78–140.

81. *Государственная фармакопея СССР.* Вып.2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье /МЗ СССР. 11-е изд., доп. – М., 1989. – 400 с.

82. *Грацианов Д.А., Прикс В.Б.* Влияние препаратов золотого корня на развитие экспериментального холестеринового атеросклероза у кроликов // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 177–180.

83. *Громова Е.А.* Электрофизиологический анализ специфичности восходящих влияний гипоталамуса на кору головного мозга // Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. – М., 1971. – С. 47–50.

84. *Громова Е.А., Мачула А.И.* Влияние серотонина на следовые процессы в зрительной коре // Ж. высш. нервн. деят. – 1972. – № 4. – С. 868–873.

85. *Громова Е.А., Семенова Т.П.* Моноаминергическая система мозга как структурная основа функциональной связи эмоций и памяти // Механизмы модуляции памяти. – Л., 1976. – С. 74–78.

86. *Грубова Е.А., Купин В.И., Бланко Ф.Ф.* Применение экстракта родиолы розовой в комплексной терапии больных раком яичника // 3-я Укр. конф. по мед. ботанике: Тез. докл. – Киев, 1992. – Ч. 2. – С. 11.

87. *Гуреева Н.В., Дарюхина Е.Н., Долгих М.П. и др.* Тирозол-С – биоантиоксидант золотого корня // V Междунар. конф. «Биоантиоксидант». Москва, 18–20 ноября 1998 г.: Тез. докладов. – М., 1998. – С. 34–35.

88. *Далько И.В.* Особенности дыхания семян Rhodiola rosea L. // Репродуктив. биология редких исчезающих видов растений: Тез. докл. Всерос. науч. конф., 21–24 июля 1999 г. – Сыктывкар, 1999. – С. 45.

89. *Далько И.В., Головко Т.К.* Оптимальная температура и освещенность для фотосинтеза толстянковых на Севере (на примере Rhodiola rosea L.) // Докл. [Годичное собрание Всерос. об-ва физиологов растений (ВОФР). Уфа, 19–22 июня, 2001]: Вест. Башкир. ун-та. – 2001. – № 2. – С. 29–31.

90. *Дамбуева Э.А.* Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на липидный обмен при мышечной деятельности различной длительности: Дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 1968. – 172 с.

91. *Дардымов И.В.* Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия). – М., 1976. – 190 с.

92. *Дардымов И.В., Бердышев В.В., Голиков П.П., Федорец Б.А.* Влияние длительного приема элеутерококка и аскорбиновой кислоты на организм здорового человека // Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений: Материалы по изучению женьшеня и других лекарств. средств Дальнего Востока. – Владивосток, 1966. – С. 133–140.

93. *Дардымов И.В., Кириллов О.И., Юргенс И.Л.* Новые данные о нормализующем действии элеутерококка // Материалы XXII науч. сессии Хабаровского мед. ин-та. – Хабаровск, 1965. – С. 216–218.

94. *Дардымов И.В., Хасина Э.И.* Элеутерококк. Тайны «панацеи». – СПб., 1993. – 122 с.

95. *Двалишвили Э.Г., Сергеева С.А.* Использование бемитила и его комбинации с родиолой розовой как средства повышения неспецифической резистентности организма // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы:

Рос. науч. конф. С.-Петербург, 1–3 марта 1994 г.: Материалы конф. – СПб., 1994. – Вып. 3. – С.185.

96. *Дворник А.С., Перерва Т.П., Кукax В.А.* Скрининг веществ, выделенных из лекарственных растений, на антимутагенную активность в системе Escherichia coli–бактериофаг лямбда // Цитология и генетика. – 2002. – № 2. – С. 3–10.

97. Дементьева Л. А. Влияние экстракта родиолы розовой на развитие экспериментальных опухолей НК-Ли, Эрлиха, саркомы-180, лимфосаркомы Плисса // Актуал. пробл. фармакол. и поиска новых лекарств. препаратов. – Томск, 1984. – С. 113–115.

98. *Дементьева Л.А.* Противоопухолевые свойства препаратов родиолы розовой: Дис. … канд. биол. наук. – Томск, 1987. – 122 с.

99. *Дементьева Л.А., Боровская Т.Г., Фомина Т.И.* Повышение избирательности действия цитостатиков препаратами родиолы // Новые лекарств. препараты из растений Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1986. – С. 46–48.

100. *Дементьева Л.А., Яременко К.В.* Изучение влияния экстракта золотого корня на рост опухолей в эксперименте // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР. – 1983. – № 6. – С. 77–79.

101. *Дементьева Л.А., Яременко К.В.* Влияние экстракта родиолы на опухолевый процесс в эксперименте // Вопр. онкологии. – 1987. – № 7. – С. 57–60.

102. *Дильман В.М.* Старение, климакс и рак. – Л., 1968. – 378 с.

103. *Днепровский Ю.М., Ким Е.Ф.* Водный режим Rhodiola rosea L. Семинского хребта // Ритмы развития и продуктивность полезных растений сибирской флоры. – Новосибирск, 1975. – С. 133–141.

104. *Днепровский Ю.М., Ким Е.Ф., Юманова Т.П.* Сезонное развитие и рост Rhodiola rosea L. в связи с интродукцией // Бюл. Глав. бот. сада. – 1975. – Вып. 98. – С. 27–34.

105. *Достанова Р.Х., Мамонов Л.К., Мурашкина Ю.* Культура клеток некоторых видов сем. Crassulaceae // Материалы междунар. науч. конф., посвященной памяти ботаников-ресурсоведов чл.-корр. НАН РК проф. М.К. Кукенова в связи с 60-летием рождения и д. б. н. В.П. Михайловой в связи с 90-летием рождения. – Алматы, 2000. – С. 129.

106. *Дубичев А.Г., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Воронцов Е.Д.* Изучение химического состава корневищ Rhodiola rosea методом ВЭЖХ // Химия природ. соед. – 1991. – № 2. – С. 188–193.

107. *Дубро Л.И., Соловьева М.И.* Влияние пиридрола и родозина на желчеотделительную функцию печени // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968 . – Вып. 2. – С. 92–94.

108. *Дубро Л.И., Соловьева М.И.* Влияние пиридрола и препаратов золотого корня на выделение бромсульфалеина желчью // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 95–98.

109. *Дуган О.М., Бариляк І.Р., Нестер Т.І. и др.* Дослідження антимутагенної активности екстрактів з біомаси культивованних клітин деяких лікарських рослин в тесті Еймса // Цитология и генетика. – 1999. – № 6. – С. 19–25.

110. *Евстропов А.Н., Худоногова З.Н., Ковалев З.И.* Противовирусная и интерферониндуцирующая активность веществ растительного происхождения // Новые лекарств. препараты из растений Сибири и Дальнего Востока.– Томск, 1986. – С. 57–58.

111. *Елькин А.И.* Влияние экстракта элеутерококка и родозина на действие некоторых наркотиков // Лекарств. средства Дальнего Востока. – Хабаровск, 1970. – Вып. 10. – С. 39–41.

112. *Елькин А.И.* Влияние элеутерококка и родозина на выживаемость мышей при остром отравлении азотистокислым натрием // Лекарств. средства Дальнего Востока. – Хабаровск, 1970. – Вып. 10. – С. 57–59.

113. *Елькин А.И.* Влияние родозина и экстракта элеутерококка на токсическое действие анилина // Биологически активные вещества флоры и фауны Дальнего Востока и Тихого океана. – Владивосток, 1971. – С.44–45.

114. *Елькин А.И.* О значении холинореактивных систем для антинаркотического действия родозина и экстракта элеутерококка // Лекарств. средства Дальнего Востока. – Владивосток, 1973. – Вып. 11. – С. 91–93.

115. *Елькин А.И.* Влияние родозина и экстракта элеутерококка на некоторые токсические эффекты хлорофоса // Лекарств. средства Дальнего Востока. – Владивосток, 1973. – Вып. 11. – С. 94–97.

116. *Ермоленко И.В., Мансурова Ф.П., Дыхно Ю.А. и др.* Протекторное действие экстракта родиолы розовой при терапии некоторых заболеваний // Реконструкция гомеостаза: Материалы 9-го Междунар. симп. Красноярск, 16–20 марта 1998 г. – Красноярск, 1998. – Т.1. – С. 108–113.

117. *Ефтодиенко Ю.В.* Механизм и регуляция транспорта ионов в митохондриях: Автореф. дис. … д-ра биол. наук. – Пущино, 1979. – 44 с.

118. *Закусов В.В.* Экспериментальные данные по фармакологии центральной нервной системы. – Л., 1947. – 152 с.

119. *Залем З.Я., Вавилов А.И., Королева Н.Б., Стремковская А.Г.* Изучение безвредности растительных экстрактов, применяемых в косметологии // Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарств. форм: Тез. докл. – М., 1981. – С. 61–62.

120. *Запесочная Г.Г.* Строение флавоноидов из Rhodiola algida // Химия природ. соед. – 1978. – № 4. – С. 519–520.

121. *Запесочная Г.Г., Куркин В.А.* Гликозиды коричного спирта из корневищ Rhodiola rosea // Химия природ. соед. – 1982. – № 6. – С. 723–727.

122. *Запесочная Г.Г., Куркин В.А.* Флавоноиды и циннамилгликозиды корневищ Rhodiola rosea // 4-й Всесоюз. симп. по фенольным соединениям: Тез. докл. – Ташкент, 1982. – С. 32–33.

123. *Запесочная Г.Г., Куркин В.А.* Флавоноиды корневищ Rhodiola rosea. II. Флаволигнан и гликозиды гербацетина // Химия природ. соед. – 1983. – № 1. – С. 23–32.

124. *Запесочная Г.Г., Куркин В.А.* Проблемы стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой // III Междунар. конф. «Экологич. патология и фармакокоррекция»: Тез. докл. – Чита, 1991. – С. 8 .

125. *Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Бойко В.П., Колхир В.К.* Фенилпропаноиды – перспективные биологически активные вещества лекарственных растений // Хим.-фарм. ж. – 1995. – № 4. – С. 47–50.

126. *Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Кирьянов.А.А., Бондаренко Л.Т.* Совершенствование методов стандартизации качества сырья родиолы розовой // Химич. и медико-биол. оценка новых фитопрепаратов: Сб. науч. тр. – М., 1989. – С. 3–7.

127. *Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Щавлинский А.Н.* Флавоноиды надземной части Rhodiola rosea. Строение новых гликозидов гербацетина и госсипетина // Химия природ. соед. – 1985. – № 4. – С. 496–507.

128. *Запрометов М.Н.* Фенольные соединения растений и биогенез // Биологическая химия: Итоги науки и техники. – М., 1988. – Т. 27. – 188 с.

129. *Зарудин В.В.* Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза колиэнтерита, вызванного кишечной палочкой серологического типа ОIII: В4 у детей грудного возраста: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1966. – 36 с.

130. *Зеленская И.Л.* Адаптогенные и противовоспалительные свойства извлечений из девясила высокого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1999. – 19 с.

131. *Зимина Т.А.* Влияние *n*-тирозола на окислительный метаболизм сукцината и процессы перекисного окисления липидов в митохондриях мозга крыс при стрессе: Дис. …канд. мед. наук. – Томск, 1989. – 121 с.

132. *Зимина Т.А., Хазанов В.А.* Влияние препарата родиолы на окисление сукцината митохондриями мозга крыс в весенне-осенний период // Актуал. пробл. фармакол. и поиска новых лекарств. препаратов. – Томск, 1984. – С. 187–189.

133. *Зимина Т.А., Хазанов В.А.* Влияние *n*-тирозола на дыхательную функцию митохондрий мозга крыс в различные фазы иммобилизационного стресса // Актуал. пробл. фармакол. и поиска новых лекарств. препаратов. – Томск, 1987. – Т. 3. – С. 18–19.

134. *Зимкин Н.В., Коробков А.В., Лехтман Я.Б. и др.* Физиологические основы физической культуры и спорта. – М., 1953. – 416 с.

135. Золотой корень // Приусадебное хозяйство. – 1982. – № 6. – С. 84–85.

136. Золотой корень или очиток // Приусадебное хозяйство. – 1984. – № 6. – С. 67–68.

137. *Зотова М.И.* Золотой корень – новое стимулирующее и адаптогенное средство: Дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 1965. – 182 с.

138. *Зотова М.И.* Сравнительная характеристика стимулирующего и адаптогенного действия экстрактов золотого корня и элеутерококка // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 67–71.

139. *Зотова М.И., Крылов Г.В., Саратиков А.С.* Золотой корень – новое стимулирующее и адаптогенное средство // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. – 1965. – № 8, вып. 2. – С. 111–119.

140. *Ибрагимова С.Г.* Влияние совместного назначения адаптогена и циклофосфана на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов в онкологическом эксперименте // Новые лекарств. препараты из растений Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1989. – Т. 2. – С. 69–70.

141. *Ибрагимова С.Г., Удинцев С.Н.* Влияние синтетического аналога родиолы розовой на функциональную активность надпочечников при экстремальных воздействиях // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР. – 1991. – № 2. – С. 42–44.

142. *Иванов И.И., Юрьев В.А.* Биохимия и патобиохимия мышц. – Л., 1961. – 275 с.

143. *Ильюченок Р.Ю. (ред.).* Нейрохимические механизмы мозга и памяти. – Новосибирск, 1977. – 235 с.

144. *Исмаилов А.Э., Кулиев З.А., Вдовин А.Д. и др.* Олигомерные проантоцианидингликозиды Rhodiola pamiroalaica // Химия природ. соед. – 1998. – № 4. – С. 484–491.

145. *Исмаилов А.Э., Кулиев З.А., Вдовин А.Д. и др.* Олигомерные проантоцианидингликозиды Rhodiola pamiroalaica.II // Химия природ. соед. – 1999. – № 1. – С. 42–49.

146. Использование лекарственных средств для восстановления и повышения работоспособности спортсменов: Информационные материалы / Под ред. А.В. Сучкова. – М., 1990.

147. *Ишмуратова М.М.* Биологические и химические особенности, культура тканей Rhodiola rosea L. и Rhodiola iremelica Boriss. и возможность их интродукции в Башкортостан: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Уфа, 1996. – 19 с.

148. *Ишмуратова М.М., Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я.* Фармакологические и антиоксидантные свойства Rhodiola rosea L. // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарств. растений: Материалы междунар. совещ., посвящ. памяти В.Г. Минаевой. 15–18 апреля 1998 г. – Новосибирск, 1998. – С. 119–120.

149. *Ишмуратова М.М., Сацыперова И.Ф.* Начальные этапы онтогенеза и некоторые особенности развития Rhodiola rosea L. и Rh. iremelica Boriss., интродуцированных в Башкирию // Растит. ресурсы. – 1998. – Вып. 1. – С. 3–11.

150. *Казаринова Н.В.* О взаимозависимости содержания химических элементов в почве и корневищах родиолы розовой // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1973. – № 5, вып. 1. – С. 128–131.

151. *Казаринова Н.В.* Вопросы биологии и экологии родиолы розовой на Алтае (хребет Холзун): Дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 1975. – 134 с.

152. *Казаринова Н.В.* Эколого-биологические особенности родиолы розовой в Горном Алтае // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1977. – № 15, вып. 3. – С. 38–43.

153. *Казаринова Н.В.* Экологические особенности интродуцируемой родиолы розовой // Проблемы освоения лекарств. ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. 18–20 октября 1983 г. Новосибирск. – Новосибирск, 1983. – С. 32–33.

154. *Казаринова Н.В., Краснов Е.А., Стяжкина Н.М.* Динамика биологически активных веществ в дикорастущей родиоле розовой, собранной в Горном Алтае // Исследование лекарств. препаратов природ. и синтет. происхождения: Материалы межвуз. науч. конф. – Томск, 1975. – С. 14–15.

155. *Казаринова Н.В., Опанасенко Ф.И.* Долгоносик Hylobius gebleri Boh. Coleoptera curculionidae – вредитель корневищ золотого корня // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1973. – № 15, вып. 3. – С. 130–133.

156. *Калико И.М., Тарасова А.А.* Влияние стимуляторов растительного происхождения на состояние высшей нервной деятельности // Сб. докл. 3-й науч. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения. – Томск, 1965. – С. 302.

157. *Калико И.М., Тарасова А.А.* Действие экстрактов левзеи и золотого корня на динамические особенности высшей нервной деятельности // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 115–120.

158. *Карпович В.Н.* Об алкалоидах некоторых видов толстянковых // Тр. Ленингр. химико-фармацевтич. ин-та. – Л., 1961. – Вып.12. – С. 191–193.

159. *Карпухина Ю.Л.* Процессы восстановления после мышечной работы в условиях различного содержания витамина B_1 в пище // Укр. биохим. ж. – 1955. – № 2. – С. 178–186.

160. *Ким Е.Ф.* Опыт выращивания родиолы розовой в низкогорьях Алтая // Растит. ресурсы. – 1976. – Вып. 4. – С. 583–590.

161. *Ким Е.Ф.* Динамика накопления салидрозида в корневищах родиолы розовой в связи с интродукцией в низкогорье Алтая // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1976. – № 15, вып. 3. – С. 41–46.

162. *Ким Е.Ф.* Эколого-биологические основы интродукции родиолы розовой Rhodiola rosea L. (сем. Crassulaceae) в предгорьях Алтая: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Киев, 1977. – 20 с.

163. *Ким Е.Ф.* Особенности водного режима родиолы розовой в условиях предгорья Алтая // Успехи в изучении природных и синтетических лекарств. средств. – Томск, 1982. – С. 46–48.

164. *Ким Е.Ф.* К вопросу возделывания золотого корня (родиолы розовой) в предгорьях Алтая // Проблемы освоения лекарств. ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. 18–20 октября 1983 г. Новосибирск. – Новосибирск, 1983. – С. 33–35.

165. *Ким Е.Ф.* Эколого-биологические особенности родиолы розовой и ее интродукция в предгорную зону Алтая // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1983. – № 15, вып. 3. – С. 66–71.

166. *Ким Е.Ф.* Содержание и возрастная динамика накопления салидрозида в надземных органах родиолы розовой в связи с ее интродукцией на разных высотных поясах Алтая // Флора и растительность Сибири и Дальнего Востока. – Красноярск, 1996. – С. 255–257.

167. *Ким Е.Ф.* Биологические основы интродукции родиолы розовой // Динамика растительного покрова Алтая / Материалы Междунар. конф. – Горно-Алтайск, 1998. – С. 87–94.

168. Ким Е.Ф. Родиола розовая (золотой корень) сем. Толстянковых и биологические основы введения ее в культуру: Автореф. дис. … д-ра биол. наук. – Новосибирск, 1999. – 32 с.

169. *Ким Е.Ф., Гришина Е.Н.* Содержание салидрозида в корневищах и корнях родиолы розовой (Алтай) // Физиолого-биохим. аспекты изучения лекарств. растений: Материалы междунар. совещ., посвященного памяти В.Г. Минаевой. 15–18 апреля 1998 г. – Новосибирск, 1998. – С. 30.

170. *Ким Е.Ф., Днепровский Ю.М.* Морфо-биологические особенности семян золотого корня // Успехи изучения лекарств. растений Сибири. – Томск, 1973. – С. 52–55.

171. *Ким Е.Ф., Днепровский Ю.М., Юманова Т.П.* Содержание и динамика накопления родиолозида (салидрозида) у родиолы розовой Семинского хребта в связи с интродукцией // Исследование лекарств. препаратов природ. и синтет. происхождения: Материалы межвуз. науч. конф. – Томск, 1975. – С. 7–8.

172. *Кириллов О.И.* Опыт фармакологической регуляции стресса. – Владивосток, 1966. – 106 с.

173. *Кириллов О.И., Дардымов И.В.* Влияние элеутерококка на катаболические изменения, вызываемые у растущих крысят кортизоном, тиреоидином и 6-метилтиоурацилом // Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений: Материалы по изучению женьшеня и других лекарств. средств Дальнего Востока. – Владивосток, 1966. – № 7. – С. 55–61.

174. *Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А., Запесочная Г.Г.* Динамика накопления розавидина и салидрозида в сырье родиолы розовой, культивируемой в Подмосковье // Хим.-фарм. ж. – 1989. – № 4. – С. 449–452.

175. *Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А., Запесочная Г.Г.* Определение розавина в корневищах родиолы розовой // Хим.-фарм. ж. – 1988. – № 4. – С. 451–455.

176. *Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А. и др.* Определение биологически активных компонентов корневищ Rhodiola rosea // Химия природ. соед. – 1991. – № 3. – С. 320–323.

177. *Княжко А.А., Сморнюк С.А., Гарман М.П.* Изменение проницаемости мембран при ожоговой болезни и возможности ее коррекции галаскорбином // Патология мембранной проницаемости. – М., 1975. – С. 30.

178. *Колесников Г.С., Погосян Г.М.* Карбоцепные полимеры и сополимеры. Сообщ. 1. Синтез и полимеризация 4-алкоксистеролов // Изв. АН СССР, отдел. хим. наук. 1958. – № 2. – С. 227–231.

179. *Колмакова Л.Ф., Кутолина Н.И.* Клинические наблюдения над действием экстрактов левзеи, элеутерококка и золотого корня у больных сахарным диабетом и другими заболеваниями // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 131–132.

180. *Колодняк О.Л., Кропотов А.В., Колдаев В.М.* Профилактика глюкокортикоидного остеопороза экстрактом родиолы розовой // Дальневосточный мед. научно-практ. ж. «Здоровье·Медицинская экология·Наука». – 2002. – № 1–2 (5–6). – С. 104–106.

181. *Комар В.В., Грицюк Я.Г., Кіт С. М. и др.* Вивчення андрогенноі дії витяжок лікарських рослин Поділля, Полісся і Карпат // Фармацевт. ж. – 1981. – № 5. – С. 49–52.

182. *Кондрашова М.Н.* Метаболические состояния митохондрий при различных физиологических состояниях организма // Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена. – Пущино, 1987. – С. 140–153.

183. *Кондрашова М.Н., Григоренко Е.В.* Защита от стресса на уровне митохондрий. – Пущино, 1981. – 16 с. (Препринт / АН СССР, Институт биофизики).

184. *Корневища и корни родиолы розовой*: Изменения № 1 и 2 к ст. 75 ГФ XI, вып. 2.

185. *Коряк А.Д.* Рационально использовать природные запасы родиолы розовой в Горном Алтае // Вопр. географии Горного Алтая. – Барнаул, 1976. – С. 97–101.

186. *Коряк А.Д.* Разнообразие морфологических признаков Rhodiola rosea как показатель генофонда вида // Седьмое Всесоюз. совещ. по вопросам изучения и освоения флоры и растительности высокогорий: Тез. докл., 5–7 июля 1977 г. Новосибирск. – Новосибирск, 1977. – С. 220–221.

187. *Котелина Н.С.* Семенное размножение родиолы розовой в Заполярье // Репродуктив. биология редких исчезающих видов растений: Тез. докл. Всерос. науч. конф., 21–24 июня 1999 г. – Сыктывкар, 1999. – С. 64–66.

188. *Кочетова Л.А.* Функциональные изменения вегетативных рефлексов под влиянием брома и кофеина // Ж. невропат. и психиатр. – 1955. – № 1. – С. 29–34.

189. *Красик Е.Д., Морозова Э.С., Петрова К.П. и др.* Новые данные о терапии астенических состояний (клинические перспективы использования экстракта золотого корня) // Актуал. вопр. психофармакологии. – Кемерово, 1970. – С. 298–300.

190. *Красик Е.Д., Петрова К.П., Рогулина Г.А.* К вопросу об адаптогенно-стимулирующем действии экстракта золотого корня // Материалы Всесоюз. и V Свердловской област. конф. невропатологов, психиатров и нефрохирургов. 26-29 мая 1970 г. Свердловск. – Свердловск, 1970. – С. 215–217.

191. Красная книга: Дикорастущие виды флоры СССР, нуждающиеся в охране / Под ред. А.Л. Тахтаджяна. – Л., 1975. – 51 с.

192. Красная книга Казахской ССР. Ч. 2: Растения. – Алма-Ата, 1981. – 262 с.

193. *Краснов Е.А.* Флавоноиды родиолы перистонадрезной и горноколосника колючего // Исследование лекарств. препаратов природ. и синтет. происхождения: Материалы межвуз. науч. конф. – Томск, 1975. – С. 95–97.

194. *Краснов Е.А.* Флавоноиды Rhodiola litvinovii // Химия природ. соед. – 1979. – № 6. – С. 851–852.

195. *Краснов Е.А.* Контроль качества тирозола // Материалы V Всесоюз. съезда фармацевтов. – Ярославль, 1987. – С. 265–267.

196. *Краснов Е.А.* Фармако-химическое изучение и возможности использования в медицине растений семейства толстянковых // 2-я Респуб. конф. по мед. ботанике: Тез. докл. – Киев, 1988. – С. 263

197. *Краснов Е.А.* Химическое изучение и возможности использования в медицине ряда растений семейства толстянковых флоры СССР : Дис. ... д-ра фарм. наук. – Томск, 1989. – 328 с.

198. *Краснов Е.А.* Сем. Crassulaceae – Толстянковые // Растительные ресурсы СССР. – Л., 1990. – С. 192–207.

199. *Краснов Е.А.* Исследования в ряду тирозола // Состояние и перспективы развития фармации Сибири и на Дальнем Востоке: Тез. докл. научно-практ. конф., посвящ. 50-летию фарм. ф-та ТМИ. – Томск, 1991. – С. 146–148.

200. *Краснов Е.А., Алексеюк Н.В.* Фенольные соединения Rhodiola gelida // Химия природ. соед. – 1979. – № 6. – С. 860.

201. *Краснов Е.А., Андреева Т.И.* Способ определения салидрозида в экстракте родиолы розовой: А.с. № 1108872 СССР. Зарегистр. 15.04.1984 г.

202. *Краснов Е.А., Вейц Л.А.* Исследование эфирного масла родиолы розовой (Rhodiola rosea): Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 18–20.

203. *Краснов Е.А., Деева А.И.* К вопросу расширения сырьевой базы в производстве экстракта родиолы розовой // Изучение препаратов растит. и синтет. происхождения: Тез. докл. межобл. конф. Ч. 2. – Томск, 1978. – С. 72–73.

204. *Краснов Е.А., Демиденко Л.А.* Флавоногликозиды Rhodiola krylovii // Химия природ. соед. – 1984. – № 1. – С. 106–107.

205. *Краснов Е.А., Демиденко Л.А., Земан Л.П.* *п*-Оксиацетофенон и пицеин из Rhodiola litvinovii // Химия природ. соед. – 1973. – № 3. – С. 421–422.

206. *Краснов Е.А., Дувидзон Л.М., Хныкина Л.А.* Сравнительная характеристика очищенных экстрактов родиолы розовой (Rhodiola rosea L.) // Некоторые вопросы фармакогнозии дикорастущих и культивируемых растений Сибири. – Томск, 1969. – С. 82–85.

207. *Краснов Е.А., Дувидзон Л.М., Хныкина Л.А., Евстигнеева Р.П.* Фитохимическое исследование золотого корня // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 72–76.

208. *Краснов Е.А., Думанская Е.П., Клименко В.Г.* К анализу нового адаптогена – тирозола // Современные методы анализа фармацевт. препаратов: Науч. тр. – М., 1988. – Т. 24. – С. 128–131.

209. *Краснов Е.А., Зотова М.И., Нехода М.Ф. и др.* Стимулирующее действие препаратов из видов Rhodiola L. // Растит. ресурсы. – 1978. – Вып. 1. – С. 90–92.

210. *Краснов Е.А., Куваев В.Б., Хоружая Т.Г.* Хемосистематическое исследование видов Rhodiola L. // Растит. ресурсы. – 1978. – Вып. 2. – С. 153–160.

211. *Краснов Е., Полетаева Т., Саратиков А. и др.* (Krasnov E., Poletaeva T., Saratikov A. et al.) Studies of the Chemical Composition of plants Rhodiola species // Second Internat. Confer. on Chem. and Biotechnol. of biologically active natur. products. – Budapest, 1983. – P. 154.

212. *Краснов Е., Саратиков А., Полетаева Т. и др.* (Krasnov E., Saratikov A., Poletaeva T.) Phenolic compounds from certain plants of Siberian flora and their pharmacological activity // Internat. Confer. Polyphenols JIEP, 84. – Plovdiv, Bulgaria, 1984. – A-35.

213. *Краснов Е.А., Саратиков А.С., Суров Ю.П.* Растения семейства толстянковых. – Томск, 1979. – 207 с.

214. *Краснов Е.А., Ходько Л.М.* Контроль качества жидкого экстракта родиолы розовой // Материалы II Всесоюз. совещ. по аналитическому контролю производства лекарственных препаратов, антибиотиков и других фармацевтич. средств. – Пермь, 1974. – С. 152–153.

215. *Краснов Е.А., Хоружая Т.Г.* Флавонолы и кумарины Rhodiola coccinea и Rhodiola quadrifida // Химия природ. соед. – 1974. – № 3. – С. 400–401.

216. *Краснов Е.А., Хоружая Т.Г., Драник Л.И. и др.* 6-О-галлоиларбутин из Rhodiola coccinea // Химия природ. соед. – 1975. – № 4. – С. 474–478.

217. *Краснов Е.А., Яременко К.В., Дементьева Л. А.* (Krasnov E., Yaremenko K., Dementeva L.) Phenols from Rhodiola as antitumor drugs // Journ. Internat. d'etude du groupe Polyphenols. – Montpellier, 1986. – P. 178.

218. *Краснов Е.А., Яременко К.В., Саратиков А.С., Дементьева Л.А.* Способ получения *n*-тирозола: А. с. № 1290582 СССР. Зарегистр. 15.10.1986 г.

219. *Красноженов Е.П.* Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на неспецифическую иммунобиологическую реактивность организма: Дис. … канд. мед. наук. – Томск, 1969. – 259 с.

220. *Красноженов Е.П.* Изменение неспецифической иммунобиологической реактивности животных под влиянием родозина, экстракта элеутерококка и пиридрола // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1970. – № 10, вып. 2. – С. 139–140.

221. *Красноженов Е.П., Харламов Ю.П.* Влияние родозина и пиридрола на некоторые показатели неспецифической иммунобиологической реактивности организма // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 140–142.

222. *Крендаль Ф.П., Козин С.С., Левина Л.В.* Системный фармакологический анализ влияния препарата из культуры ткани родиолы розовой на рецепторы кишечника // Фармация. – 1993. – № 2. – С. 28–30.

223. *Крендаль Ф.П., Левина Л.В., Козин С.С., Ванюшкин А.Н.* Исследование гепатопротекторного действия препарата из биомассы культуры ткани родиолы розовой // Фармация. – 1995. – № 3. – С. 35–38.

224. *Крестовников А.Н.* Очерки по физиологии физических упражнений. – М., 1951. – 531 с.

225. *Крогулевич Р.Е., Ростовцева Т.С.* Хромосомные числа цветковых растений Сибири и Дальнего Востока. – Л., 1984. – 286 с.

226. *Кругликов Р.И.* Процесс консолидации и некоторые его нейрохимические механизмы // Усп. физиол. наук. – 1978. – № 3. – С. 3–28.

227. *Крючков В.А., Бердник П.П., Зотов Б.В. и др.* Выращивание родиолы розовой на Среднем Урале // Информ. листок. – Свердловск, 1986. – № 56–86. – С. 1–4.

228. *Крылов Г.В.* Травы жизни. – Новосибирск, 1969. – 264 с.

229. *Крылов Г.В., Казаринова Н.В.* Продуктивность золотого корня и его рациональное использование // Охрана горных ландшафтов Сибири. – Новосибирск, 1973. – С. 162–164.

230. *Куваев В.Б.* Рекомендации по охране лекарственных и родственных им растений. – М., 1984. – 51 с.

231. *Куваев В.Б.* Прикладные аспекты в исследованиях высотного распределения растений // Соврем. пробл. географии и природопользования. – 2001. – Вып. 7. – С. 40–47.

232. *Куваев В.Б., Блинова К.Ф.* Предварительная химическая оценка лекарственных растений тибетской медицины, произрастающих в Забайкалье // Вопр. фармакогнозии: Науч. тр. – Л., 1961. – Т. 12, вып. 1. – С. 213–262.

233. *Кулак И.А.* Физиология утомления при умственной и физической работе человека. – Минск, 1968. – 272 с.

234. *Куркин В.А.* Фармакогностическое исследование лекарственных растений родов родиола, элеутерококк, сирень, ива, содержащих фенилпропаноиды // Соврем. аспекты изуч. лекарств. растений: Науч. тр. – М., 1995. – С. 81–86.

235. *Куркин В.А.* Фенилпропаноиды – перспективные природные биологически активные соединения. – Самара, 1996. – 80 с.

236. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г.* Химический состав и фармакологические свойства растений рода родиола (обзор) // Хим.-фарм. ж. – 1986. – № 10. – С. 1231–1244.

237. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г.* Терпеноиды корневищ Rhodiola linearifolia // Химия природ. соед. – 1986. – № 5. – С. 643–644.

238. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г.* (Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G.) The comparative study of phenolpropanoids of Rhodiola rosea L. rhizomes and tissue cultures // F.E.C.S. Fifth International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products: Conference Proceedings. – Varna, Bulgaria. Biotechnology. – 1989. – Vol. 4. – P. 204–207.

239. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Ежков В.Н.* Новая концепция создания лекарственных средств на основе корневищ родиолы розовой // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарств. растений: Материалы междунар. совещ., посвящ. памяти В.Г. Минаевой. 15–18 апреля 1998 г. – Новосибирск, 1998. – С. 126 – 127.

240. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В.и др.* Фитохимическое исследование лекарственных растений родов родиола, тополь, ива, расторопша, одуванчик, содержащих флавоноиды // Соврем. аспекты изуч. лекарств. растений: Науч. тр. – М., 1995. – С. 151–157.

241. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В. и др.* Проблемы химической таксации зарослей родиолы розовой // Тр. I Всерос. конф. по бот. ресурсоведению. 25–30 ноября 1996 г. – СПб., 1996. – С. 74.

242. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В. и др.* Аналитические и технологические аспекты исследования корневищ родиолы розовой // V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 1998. – С. 656.

243. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В. и др.* Контроль качества экстракта родиолы жидкого // Фармацевт. наука в решении вопросов лекарств. обеспечения: Сб. статей. – М., 1998. – Ч. 2. – С. 110–116.

244. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеев Е.В. и др.* Способ получения средства, обладающего иммуномодулирующей активностью: Пат. № 2133620 Россия. Опубл. 16.07.1999 // Бюл. № 21.

245. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Горбунов Ю.Н. и др.* Химическое исследование некоторых видов родов Rhodiola L. и Sedum L. и вопросы их хемосистематики // Растит. ресурсы. – 1986. – Вып. 3. – С. 310–319.

246. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Дубичев А.Г. и др.* Фенилпропаноиды каллусной культуры Rhodiola rosea // Химия природ. соед. – 1991. – № 4. – С. 481–490.

247. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Кирьянов А.А. и др.* О качестве сырья родиолы розовой // Хим.- фарм. ж. – 1989. – № 11. – С. 1364–1367.

248. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Клязника В.Г.* Флавоноиды корневищ Rhodiola rosea. I. Гликозиды трицина // Химия природ. соед. – 1982. – № 5. – С. 581–584.

249. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н.* Флавоноиды корневищ Rhodiola rosea L. // Химия природ. соед. – 1984. – № 3. – С. 390.

250. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н.* Флавоноиды надземной части Rhodiola rosea L. // Химия природ. соед. – 1984. – № 5. – С. 657–658.

251. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н.* Терпеноиды корневищ Rhodiola rosea // Химия природ. соед. – 1985. – № 5. – С. 632–636.

252. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. и др.* Методы определения подлинности и качества корневищ родиолы розовой // Хим.-фарм. ж. – 1985. – № 3. – С. 185–190.

253. *Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. и др.* Способ получения розавина: А.с. № 1168254 СССР. Опубл. 22.03.1985 // Бюл. № 27.

254. *Куркин В.А., Куркина Т.В., Запесочная Г.Г. и др.* Изучение динамики накопления действующих веществ в корневищах родиолы розовой, интродуцированной в Самарской области // Биологическое разнообразие. Интродукция растений: Материалы науч. конф. – СПб., 1995. – С. 154–155.

255. *Курмуков А.Г., Айзиков М.И., Рахимов С.С.* К фармакологии растительного полифенола эпигалохина // Фармакол. и токсикол. – 1986. – № 2. – С. 45–48.

256. *Лазарев Н.В.* Стимуляция лекарственными средствами сопротивляемости организма к инфекции // Казан. мед. ж. – 1961. – № 5. – С. 7–12.

257. *Лазарев Н.В.* Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости и онкология // Материалы конф. по проблеме профилактики, лечения рака и поисков противораковых средств из дальневосточного лекарств. сырья. – Владивосток, 1963. – С. 3–11.

258. *Лазарев Н.В.* Адаптогены и рак // Материалы конф. по опосредованному воздействию на опухолевый процесс. – Л., 1963. – С. 52–55.

259. *Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Розин М.А.* Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1959. – № 4. – С. 16–21.

260. *Ласинскайте А.Б.* Факторы естественного иммунитета при экспериментальном листериозе: Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1965. – 296 с.

261. *Лашхи А.Д., Муджири Л.А., Куридзе М.Г., Шеварнадзе М.Г.* Способ получения тирозола: А. с. № 662101 СССР // Бюл. изобрет. – 1979. – № 18.

262. *Леванидов Л.Я.* Марганец в минеральном питании растений // Биохимическая роль марганца в растениях. – Челябинск, 1967. – С. 3–19.

263. *Левина Л.В.* Фармакологическое исследование препарата из биомассы культуры ткани родиолы розовой: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Купавна, 1992. – 26 с.

264. *Левина Л.В., Ванюшкин А.Н., Винер Б.М.* Влияние препаратов родиолы на устойчивость к гипоксии у мышей // Актуал. вопр. экспер. и клин. мед. / Московская мед. акад. – М., 1990. – С. 32–34.

265. *Левина Л.В., Грачев С.В., Крендаль Ф.П. и др.* К исследованию соотношения антигипоксического и антиоксидантного действия препаратов родиолы розовой // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Рос. науч. конф. С.-Петербург, 1–3 марта 1994 г. – СПб., 1994. – Вып. 4. – С. 259.

266. *Левина Л.В., Гукасов В.М., Крендаль Ф.П.* К оценке соотношения между антигипоксическим и антиокислительным действием препаратов родиолы розовой // Новые лекарств. препараты из растений Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1989. – Т. 2. – С. 94.

267. *Левина Л.В., Крендаль Ф.П., Александрова И.В. и др.* Перспективы дальнейшего фармакологического исследования препаратов из биомассы культуры ткани родиолы розовой // Культура клеток растений и биотехнология: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. – Кишинев, 1983. – С. 78–79.

268. *Лемешко В.В., Овсянникова Т.Н., Никитченко Ю.В. и др.* Противоишемическое средство: Пат. РФ № 2022561. Опубл. 15.11.1994 // Бюл. № 21.

269. *Ливкина Е.Г., Соловьева А.И.* Влияние элеутерококка на титр агглютининов при иммунизации антибиотикорезистентными и антибиотикочувствительными штаммами сальмонелл // Материалы XXIII науч. сессии Хабаровского мед. ин-та. – Хабаровск, 1965. – С. 132–133.

270. *Литвиненко Е.А., Покровская С.В., Антонова Л.С. и др.* Влияние пролонгированных форм растительных адаптогенов на резистентность организма в условиях психофизического стресса // Нарушения механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. 4-го Всесоюз. съезда патофизиол. Кишинев, 3–6 октября 1989 г. – М., 1989. – Т. 2. – С. 612.

271. *Литвинова В.Н., Рогозкин В.А.* Влияние мышечной деятельности на интенсивность включения лейцина-C^{14} и аланина-C^{14} в белки мышц // Укр. биохим. ж. – 1970. – № 4. – С. 450–452.

272. *Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Маслов Л.Н. и др.* Влияние экстракта родиолы розовой на уровень индуцибельных hsp-70 в миокарде при стрессе // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1996.– № 3. – С. 256–258

273. *Лишманов Ю.Б., Маймескулова Л.А., Ускина Е.В., Маслов Л.Н.* Опиатергические механизмы кардиопротекторного и антиаритмического действия адаптации // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1999. – № 2. – С. 167–170.

274. *Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н.* Влияние адаптации к экстремальным воздействиям на активность эндогенной опиоидной системы и развитие стрессорных повреждений сердца крыс // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР. – 1988. – № 3. – С. 40–43.

275. *Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н.* Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. – Томск, 1994. – 352 с.

276. *Лишманов Ю.Б., Маслова Л.В., Маслов Л.Н., Даньшина Е.Н.* Антиаритмический эффект родиолы розовой и его возможный механизм // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1993. – № 8. – С. 175–176.

277. *Лишманов Ю.Б., Наумова А.В., Афанасьев С.А., Маслов Л.Н.* Участие опиоидной системы в реализации инотропных эффектов экстракта родиолы розовой при ишемических и реперфузионных повреждениях сердца in vitro // Экспер. и клин. фармакол. – 1997. – № 3. – С. 34–36

278. *Лишманов Ю.Б., Трифонова Ж.В., Цибин А.Н. и др.* β-Эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1987.– № 4. – С. 422–424.

279. *Лишманов Ю.Б., Удинцев С.Н., Маслова Л.В. и др.* Использование адаптогенов для регуляции чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к эффекту глюкокортикоидов при экспериментальном стрессе. – Рукопись деп. в ВИНИТИ 07.06.90, № 3127-В.

280. *Лупандин А.В.* Общий механизм приспособления организма под влиянием полифенольных адаптогенов // Усп. физиол. наук. – 1991. – № 1. – С. 20–39.

281. *Маймескулова Л.А.* Антиаритмические и кардиопротекторные свойства фитоадаптогенов: Дис. … канд. биол. наук. – Томск, 2001. – 158 с.

282. *Маймескулова Л.А., Маслов Л.Н.* Изучение антиаритмического действия экстракта родиолы розовой и *n*-тирозола на моделях экспериментальных аритмий // Экспер. и клин. фармакол. – 1998. – № 2. – С. 37–40.

283. *Маймескулова Л.А., Маслов Л.Н.* Антиаритмический эффект фитоадаптогенов // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – № 4. – С. 29–31.

284. *Маймескулова Л.А., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Краснов Е.А.* Об участии μ-, δ- и κ-опиоидных рецепторов в реализации антиаритмического эффекта родиолы розовой // Экспер. и клин. фармакол. – 1997. – № 1. – С. 38–40.

285. *Макарочкин Б.А., Ярусов В.И.* Галогены в золотом корне // Науч. тр. Новосибирского гос. пед. ин-та. – Новосибирск, 1969. – Вып. 37. – С. 18–20.

286. *Макарченко А.Ф., Златин Р.С., Ройтруд Б.А.* О природе хеморецепции структур заднего гипоталамуса // Проблемы физиол. гипоталамуса. – Киев, 1973. – № 7. – С. 46–51.

287. *Маковецкая Г.А., Куркин В.А., Исаева Л.С. и др.* Эффективность использования золотого корня при лечении гломерулонефрита у детей // Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации: Тез. докл. научно-практ. конф., посвящ. 25-летию фарм. фак-та Самарского гос. мед. ун-та. 11–12 сент. 1996 г. – Самара, 1996. – С. 199–200.

288. *Максимов О.Б., Горовой П.Г., Кривощекова О.Е. и др.* Распространение антиоксидантов среди травянистых цветковых растений Приморского края // Растит. ресурсы. – 1985. – Вып. 4. – С. 426-431.

289. *Мандрик В.Ю., Голышкин Л.В.* Эмбриологическое исследование некоторых видов семейства Crassulaceae // Бот. ж. – 1973. – № 2. – С. 263–272.

290. *Марина Т.Ф.* Влияние стимуляторов ЦНС растительного происхождения на рефлекторную деятельность спинного мозга // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 31–36.

291. *Марина Т.Ф.* Влияние препаратов золотого корня на биоэлектрическую активность коры головного мозга при различной степени изоляции ее от стволовых образований // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 27–31.

292. *Марина Т.Ф.* Влияние препаратов родиолы розовой на холинергические процессы в центральной нервной системе // Успехи изучения лекарств. растений Сибири. – Томск, 1973. – С. 85–87.

293. *Марина Т.Ф., Агаркова В.П.* Влияние родозина и родиолозида на центральные эффекты фенамина // Лекарств. растения Дальнего Востока. – Владивосток, 1973. – № 11. – С. 157–161.

294. *Марина Т.Ф., Алексеева Л.П.* Влияние родозина и родиолозида на электроэнцефалограмму кроликов // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 22–26.

295. *Марина Т.Ф., Алексеева Л.П.* Влияние препаратов золотого корня на ЦНС // Современные проблемы фармакологии: Материалы III съезда фармакологов СССР. – Киев, 1971. – С. 169.

296. *Марина Т.Ф., Алексеева Л.П.* Влияние препаратов золотого корня на двигательную активность животных и некоторые показатели функционального сос-

тояния головного и спинного мозга // Лекарств. растения Дальнего Востока. – Владивосток, 1973. – Вып. 11. – С. 152–156.

297. *Марина Т.Ф., Алексеева Л.П., Агаркова В.П.* Влияние препаратов золотого корня на некоторые центральные эффекты фенамина и аминазина // Вопр. физиологии и морфологии человека и животных. – Семипалатинск, 1971. – С. 133–134.

298. *Марина Т.Ф., Алексеева Л.П., Плотникова Т.М.* Влияние препаратов родиолы розовой на спонтанную биоэлектрическую активность и электрографические реакции коры больших полушарий и некоторых подкорковых структур // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1973. – № 3 – С. 85–89.

299. *Марина Т.Ф., Краснов Е.А., Мелков В.Н.* Биологически активные вещества растений рода Rhodiola и возможности получения новых препаратов // Новые лекарств. препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. – Томск, 1986. – С. 94 – 95.

300. *Марина Т.Ф., Краснов Е.А., Саратиков А.С.* Сравнительная характеристика биологически активных веществ родиолы // Пробл. освоения лекарств. ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. – Новосибирск, 1983. – С. 129–131.

301. *Марина Т.Ф., Михалева Л.К.* Фармакологические свойства *п*-тирозола // Новые лекарств. препараты из растений Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1986. – С. 95–96.

302. *Марина Т.Ф., Михалева Л.К.* Сравнительная характеристика влияния *п*-тирозола и экстракта родиолы на высшую нервную деятельность крыс // Актуал. пробл. фармакол. и поиска новых лекарств. препаратов. – Томск, 1987. – Т. 3. – С. 16–18.

303. *Марина Т.Ф., Плотникова Т.М.* Влияние родозина на электрографические реакции коркового и лимбического происхождения // Сб. материалов пятой науч. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов Зап.-Сиб. объединения. – Томск, 1973. – С. 258–259.

304. *Марина Т.Ф., Прищеп Т.П.* К фармакологии золотого корня // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. – 1964. – № 4, вып. 1. – С. 49–55.

305. *Марина Т.Ф., Саратиков А.С., Найденова М.И., Замощина Т.А.* Электроэнцефалографический анализ центрального действия препаратов родиолы (золотого корня) // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. – Владивосток, 1981. – С. 131–134.

306. *Марина Т.Ф., Фисанова Л.Л.* Влияние гликозида золотого корня салидрозида на некоторые стороны обмена катехоламинов в мозге мышей // Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в экстремальных условиях: Тр. Зап.-Сиб. объединения физиологов, биохимиков и фармакологов. – Томск, 1977. – С. 290.

307. *Марина Т.Ф., Фисанова Л.Л., Плотникова Т.М.* Влияние препаратов золотого корня на функциональное состояние и некоторые показатели обмена моноаминов в структурах головного мозга // Фармакология – здравоохранению: Тез. IV Всесоюз. съезда фармакологов. – Л., 1976. – С. 130.

308. *Марищук В.Л., Блудов Ю.М., Плахтиенко В.А., Серова Л.К.* Методики психодиагностики в спорте. – М., 1984. – 86 с.

309. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека. – М., 1993. – Т. 2. – 415 с.

310. *Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Маймескулова Л.А., Краснов Е.А.* Механизм антиаритмического действия экстракта родиолы розовой // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1998. – № 4. – С. 424–426.

311. *Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Наумова А.В., Ласукова Т.В.* Опосредуют ли эндогенные лиганды периферических μ- и δ-опиатных рецепторов антиаритмические и кардиопротекторные эффекты экстракта родиолы розовой? // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1997.– № 8. – С. 151–153.

312. *Маслова Л.В.* Кардиопротекторное действие адаптогенных препаратов при стрессе: Дис. … канд. мед. наук. – Томск, 1989. – 127 с.

313. *Маслова Л.В., Кондратьев Б.Ю., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б.* О кардиопротекторной и антиадренергической активности экстракта родиолы розовой при стрессе // Экспер. и клин. фармакол. – 1994. – № 6. – С. 61–63.

314. *Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б.* Зависимость степени стрессорных повреждений сердца от изменения уровня эндогенного β-эндорфина в ходе предварительной адаптации // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1989. – № 6. – С. 662–665.

315. *Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н.* Кардиопротекторные эффекты адаптогенов растительного происхождения // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1993. – № 3. – С. 269–271.

316. *Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б., Смагин Г.Н.* Влияние экстракта родиолы на процессы биосинтеза белка в сердечной мышце при стрессе // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1989. – № 4. – С. 48–50.

317. *Матлина Э.Ш., Рахманова Т.Б.* Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и дофа в тканях // Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. – М., 1967. – С. 136–143.

318. *Меерсон Ф.З.* Пластическое обеспечение функции организма. – М., 1967. – 318 с.

319. *Меерсон Ф.З.* Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца. – М., 1968. – 388 с.

320. *Меерсон Ф.З.* Механизм адаптации организма к высотной гипоксии и проблема профилактики // Патол. физиология и экспер. терапия. – 1973. – № 3. – С. 7–15.

321. *Меерсон Ф.З.* Общий механизм адаптации и профилактики. – М., 1973. – 360 с.

322. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика. – М., 1981. – 278 с.

323. *Меерсон Ф.З.* Адаптационная медицина. Концепция долговременной адаптации. – М., 1993. – 138 с.

324. *Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю.* Феномен адаптационной стабилизации структур и защиты сердца. – М., 1993. – 160 с.

325. *Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. – М., 1988. – 256 с.

326. *Мельников Е.А.* Возрастной фактор в действии некоторых адаптогенов // Адаптация и адаптогены. – Владивосток, 1977. – С. 130–131.

327. *Мешкова Н.П.* Биохимия мышц. – М., 1979. – 118 с.

328. *Мещерякова Э.И., Михайлова М.Н., Абрамейцев В.Д.* Изучение действия экстракта золотого корня с использованием метода MMPJ // Вопросы реабилитации больных нервно-психическими заболеваниями. – Томск, 1975. – С. 180–182.

329. *Мизина П.Г., Куркин В.А.* Пути совершенствования лекарственной формы из родиолы розовой // II Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 1995. – С. 317.

330. *Михалева Л.К.* Психотропные и адаптогенные свойства *n*-тирозола: Дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 1991. – 117 с.

331. *Могилевский А.Я.* Некоторые особенности функциональной организации ретикуло-гипоталамических аппаратов и их воздействия на кору больших полушарий // Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. – М., 1971. – С. 12–16.

332. *Молоковский Д.С., Давыдов В.В., Тюленев В.В.* Действие адаптогенных фитопрепаратов при экспериментальном аллоксановом диабете // Пробл. эндокринологии. – 1989. – № 6. – С. 82–87.

333. *Науменко Е.В.* Центральная регуляция гипофизарно-надпочечникового комплекса. – Л., 1971. – 162 с.

334. *Наумова А.В.* Опиоидные механизмы кардиопротекторного действия экстракта родиолы и влияние лигандов опиатных рецепторов на устойчивость сердца к реперфузионному повреждению: Дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 1998. – 203 с.

335. Научный отчет по адаптогенам. – Интернет: vniifk.chat.ru/report_adaprogen_rus.htm.

336. *Нейфах С.А., Здродовская Е.П., Казакова Т.Б. и др.* О механизме действия и о регуляции активности ферментов гликолиза // Актуал. вопр. современной биохимии. – М., 1962. – С. 148–172.

337. *Некратова Н.А., Краснов Е.А., Некратов Н.Ф., Михайлова С.И.* Изменения количественного содержания салидрозида и дубильных веществ в подземных органах Rhodiola rosea L. в естественных местообитаниях на Алтае // Растит. ресурсы. – 1992. – Вып. 4. – С. 40–48.

338. *Нетеса В.А., Вставская Ю.А.* Влияние жидкого экстракта родиолы розовой на регенерацию печени // Проблемы освоения лекарств. ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. 18–20 октября 1983 г. Новосибирск. – Новосибирск, 1983. – С. 211.

339. *Нетеса В.А., Федюкович Л.В., Зиновьева Т.Ф., Кудрявцева А.И.* Фармакосанация как метод снижения общей и специфической заболеваемости рабочих промышленных предприятий // Материалы 5-го Всесоюз. съезда фармакологов. – Ереван, 1982. – С. 517.

340. *Нефедова В.В., Моргулис И.И., Разин Б.В.* Корригирующее влияние экстракта родиолы розовой на систему крови при воздействии циклофосфаном. Коррекция гемостаза // Материалы VII Всерос. симп. 17–22 марта 1996 г. – Красноярск, 1996. – С. 97–98.

341. *Нечаев А.А., Выводцев Н.В., Тагильцев Ю.Г.* Ресурсная характеристика родиолы розовой в западном Приохотье // Флора, растительность и растит. ресурсы Забайкалья: Материалы междунар. научно-практ. конф. – Чита, 26–27 сентября 2000 г. – Новосибирск, 2000. – Т. 1. – С. 139–142.

342. *Никитина И.В., Александрова И.В., Данилина А.Н.* Влияние гормонов на рост каллусных тканей женьшеня и родиолы розовой // Культура клеток растений и биотехнология: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. – Кишинев, 1983. – С. 78–79.

343. *Нухимовский Е.Л.* Экологическая морфология некоторых лекарственных растений в естественных условиях их произрастания. Сообщение 2. Rhodiola rosea L. // Растит. ресурсы. – 1974. – Вып. 3. – С. 221–226.

344. *Нухимовский Е.Л.* Начальные этапы биоморфогенеза Rhodiola rosea L., выращиваемой в Московской области // Растит. ресурсы.– 1976. – Вып. 3. – С. 348–355.

345. *Нухимовский Е.Л.* Биологические особенности родиолы розовой в условиях Московской области // Вопр. лекарств. растениеводства. – М., 1980. – С. 135–137.

346. *Нухимовский Е.Л., Климахин Г.И.* Основные способы выращивания родиолы розовой // Лекарств. растениеводство. – 1982. – № 4. – С. 40–47.

347. *Нухимовский Е.Л., Климахин Г.И.* Опытно-производственные испытания родиолы розовой // Обзорная информ. Сер. Лекарств. растениеводство. – М., 1985. – Вып. 1. – С. 36–39.

348. *Одинцов Ю.Н.* Изменение некоторых иммунобиологических показателей при экспериментальном листериозе у животных, подвергнутых воздействию

аэроионов различных полярностей и магнитного поля: Дис. … канд. мед. наук. – Томск, 1965. – 366 с.

349. *Олейниченко В.Ф.* Влияние экстрактов элеутерококка и золотого корня на функциональное состояние органа слуха работающих в шумных цехах Томского электромеханического завода и пилотов Томского аэропорта // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 124–127.

350. *Орманов Н.Ж., Пернебекова Р.К.* Влияние фитопрепарата родиолы розовой на состояние антиоксидантной системы кардиомиоцитов при воздействии желтого фосфора // IX Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2002. – С. 674.

351. *Пангарова Т.Т., Запесочная Г.Г.* Строение флавоноидов из Rhodiola algida // Химия природ. соед. – 1975. – № 6. – С. 712–720.

352. *Панин Л.Е.* Биохимические механизмы стресса. – Новосибирск, 1983. – 232 с.

353. *Паутова И.А.* Влияние криогенной обработки на всхожесть и начальные этапы онтогенеза Rhodiola rosea L. // Новые лекарств. препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. Всесоюз. конф. – Томск, 1989. – Вып.2. – С. 127.

354. *Паутова И.А.* Онтогенез и возможность интродукции в Санкт-Петербурге видов рода Rhodiola L., перспективных для использования в пищевой и фармацевтической промышленности: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – СПб., 1993.

355. *Паутова И.А., Лимаренко А.Ю.* Сравнительная оценка некоторых фармакологических свойств спиртовых настоек из Rhodiola rosea L, R. arctica Boriss, R. linearifolia Boriss. // Химия и технология лекарственных средств: Материалы Всерос. науч. конф. – СПб., 1994. – С. 109.

356. *Пашинский В.Г., Яременко К.В.* Проблемы онкологической фармакологии. – Томск, 1983. – 201 с.

357. *Пашинский В.Г., Яременко К.В.* Методические подходы к поиску противоопухолевых препаратов из лекарственных растений и некоторые результаты исследований // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР. – 1983. – № 1. – С. 78–80.

358. *Пережогин Ю.В.* Онтогенез, структура популяций и перспективы использования Rhodiola rosea L. на Северном Урале: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Екатеринбург, 1995. – 20 с

359. *Пернебекова Р.К.* Влияние фитопрепарата родиолы розовой на состояние свободнорадикального окисления липидов кардиомиоцитов при воздействии желтого фосфора // IX Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2002. – С. 676.

360. *Петрова Е.С.* Исследования по разработке новых лекарственных средств на основе корневища родиолы розовой // Здравоохранение Башкортостана. – 2002. – № 2. – С. 85–86.

361. *Петухова Т.В., Семакова С.А., Симанова И.И. и др.* К вопросу расширения ассортимента препаратов, содержащих родиолу розовую // Актуал. проблемы фармацевт. науки и образования: итоги и перспективы: Материалы межвуз. юбилейной научно-практ. конф., посвящ. 85-летию высшего образов. на Урале. – Пермь, 2001. – С. 114–115.

362. *Пізов В.Ю., Бартков Я.Ф.* Рідкісні лікарські рослини субальпійского і рослини субальпійского і альпійського поясів українськіх Карпат та іх охорона // Фармацевт. ж. – 1973. – № 2. – С. 92–94.

363. *Пичурина Р.А.* Адаптогенное действие экстрактов женьшеня, элеутерококка и левзеи при некоторых патологических реакциях периферической крови: Дис. … канд. мед. наук. – Томск, 1963. – 226 с.

364. *Поветьева Т.Н.* Механизмы адаптогенного действия лекарственных растений Сибири: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. –Томск, 2002. – 41 с.

365. *Погорелый В.Е.* Нейропротекторная активность профилактического введения экстракта родиолы розовой // VIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2001. – С. 604.

366. *Погорелый В.Е., Макарова Л.М.* Экстракт родиолы розовой при профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения // Экспер. и клин. фармакол. – 2002. – № 4. – С. 19–22.

367. *Полетаева И.И.* Биологические особенности Rhodiola rosea L. в местах естественного произрастания на Приполярном Урале и в культуре: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Сыктывкар, 1996. – 20 с.

368. *Полетаева И.И.* Морфологические особенности семян родиолы розовой Печорского Урала // Репродуктивная биология редких исчезающих видов растений // Тез. докл. Всерос. науч. конф. Сыктывкар, 21–24 июня 1999 г. – Сыктывкар, 1999. – С. 51–52.

369. *Полетаева Т.И., Александрова И.В., Бакиновский Л.В.* Исследование биологически активных веществ в культуре ткани родиолы розовой // Культура клеток растений и биотехнология: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. – Кишинев, 1983. – С. 78.

370. *Полетаева Т.И., Александрова И.А., Краснов Е.А.* Продуцирование биологически активных веществ в культуре клеток Rhodiola rosea // Актуал. пробл. фармакол. и поиска новых лекарств. препаратов. – Томск, 1984. – С. 149–152.

371. *Полетаева Т.И., Краснов Е.А.* Скрининговое исследование с применением ВЭЖХ содержания биологически активных веществ растений рода Rhodiola // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарств. средств. – М, 1991. – Т. 2, ч. 1. – С. 27–28.

372. *Полетаева Т.И., Краснов Е.А.* Способ жидкостно-хроматографического определения полярных органических веществ: А. с. № 1725109 СССР. Зарегист. 08.12.1991.

373. *Положенцева М.И.* Сравнительные данные о влиянии жидких экстрактов женьшеня и элеутерококка на выработку антител и вес иммунизированных животных // Автореф. докл. второй науч. конф. Хабаровского отд. Всесоюз. биохим. общества. – Хабаровск, 1964. – С. 109–110.

374. *Положенцева М.И., Быховцева Т.Л.* Влияние жидких экстрактов корней женьшеня и элеутерококка на выработку антител (агглютининов) у кроликов // Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений: Материалы по изучению женьшеня и других лекарств. средств Дальнего Востока. – Владивосток, 1966. – № 7. – С. 73–75.

375. *Положий А.В., Ревякина Н.В.* Биология развития золотого корня в районе Катунского хребта (Алтай) // Растит. ресурсы. – 1976. – Вып. 1. – С. 53–59.

376. *Положий А.В., Ревякина Н.В., Ким Е.Ф., Свиридова Т.П.* Родиола розовая, золотой корень Rhodiola rosea L. // Биология растений Сибири, нуждающихся в охране. – Новосибирск, 1985. – С. 85–114.

377. *Положий А.В., Суров Ю.П.* Ареалы, фитоценотическая приуроченность и прогноз запасов левзеи сафлоровидовой и родиолы розовой в Южной Сибири // Ресурсы дикорастущих лекарств. растений СССР: Материалы Всесоюз. научно-техн. совещ. по изучению и использованию запасов дикорастущих лекарств. растений. ВИЛР, 25-27 марта 1970 г. – М., 1972.– С. 113–116.

378. *Положий А.В., Суров Ю.П.* Род Rhodiola в Южной Сибири // Ареалы растений флоры СССР. – Л., 1976. – Вып. 3. – С. 170–173.

379. *Положий А.В., Суров Ю.П., Выдрина С.Н.* Некоторые итоги изучения ресурсов лекарственных растений в Туве // Успехи изучения лекарств. растений Сибири: Материалы межвуз. науч. конф. – Томск, 1975. – С. 3–5.

380. *Прищеп Т.П., Хоружая Т.Г., Хныкина Л.А. и др.* Таблетки с экстрактом родиолы // Фармация. – 1980. – № 4. – С. 3i–33.

381. *Провалова Н.В., Скурихин Е.Г., Першина О.В. и др.* Механизмы действия адаптогенов на эритропоэз в условиях депривации парадоксальной фазы сна // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2002.– № 5. – С. 496–500.

382. *Провалова Н.В., Скурихин Е.Г., Суслов Н.И. и др.* Влияние адаптогенов на гранулоцитопоэз в условиях депривации парадоксальной фазы сна // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2002.– № 3. – С. 304–308.

383. *Пушкарев Г.Н., Оксененко Б.К.* Опыт интродукции золотого корня (Rhodiola rosea L.) в зоне западного участка БАМ // Проблемы освоения лекарств. ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. 18–20 октября 1983 г. Новосибирск. – Новосибирск, 1983. – С. 60–61.

384. *Пшенникова М.Г.* Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиология и экспер. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31; 2001. – № 4. – С. 28–40.

385. *Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г.* Препараты из лекарственных растений как средства дополнительной терапии в экспериментальной онкологии // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – № 5. – С. 59–61.

386. *Раменская М.Л., Андреева В.Н.* Определитель высших растений Мурманской области и Карелии. – Л., 1982. – 126 с.

387. *Ревина Т.А.* Влияние стимуляторов центральной нервной системы на некоторые показатели углеводно-фосфорного обмена головного мозга при мышечной деятельности различной длительности: Дис. … канд. биол. наук. – Томск, 1968. – 192 с.

388. *Ревина Т.А., Краснов Е.А.* Биологические особенности и химический состав родиолы перистонадрезной в условиях культуры // Растит. ресурсы. – 1975. – Вып. 1. – С. 119–123.

389. *Ревина Т.А., Краснов Е.А., Свиридова Т.П. и др.* Биологические особенности и химический состав Rhodiola rosea L., выращиваемой в Томске // Растит. ресурсы. – 1976. – Вып. 3. – С. 355–360.

390. *Ревина Т.А., Свиридова Т.П., Степанюк Г.Я.* Биологические особенности родиолы в культуре // Охрана, рациональное использование и воспроизводство природных ресурсов Алтайского края. – Барнаул, 1975. – С. 267–270.

391. *Ревина Т.А., Свиридова Т.П., Степанюк Г.Я.* Влияние эколого-географической природы посадочного материала на биологические особенности родиолы розовой при интродукции ее в лесную зону Западной Сибири // Биологические закономерности изменчивости и физиология приспособления интродуцируемых растений: Тез. докл. – Черновцы, 1977. – С. 118.

392. *Ревякина Н.В.* К изучению биологических особенностей и запасов золотого корня и маральего корня в Центральном Алтае // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1973. – № 1, вып. 2. – С. 58–64.

393. Редкие и исчезающие растения Сибири. – Новосибирск, 1980. – 224 с.

394. Ресурсы лекарственных растений Восточного Казахстана. – Алма-Ата, 1984. – 160 с.

395. *Рогозкин В.А., Моржевиков Н.В.* Влияние спортивного напитка на восстановление работоспособности // Теор. и практ. физ. культуры. – 1961. – № 7. – С. 508–510.

396. *Рогозкин В.А., Яковлев Н.Н.* Азотистый обмен при мышечной деятельности различного характера // Укр. биохим. ж. – 1960. – № 6. – С. 899–910.

397. *Розин М.А.* Резистентогенное действие женьшеня, дибазола и прозерина // Материалы к изуч. женьшеня и др. лекарств. растений Дальнего Востока. – Владивосток, 1963. – № 5. – С. 123–128.

398. *Русин В.Я.* О роли некоторых отделов нервной системы и эндокринных желез в развитии неспецифической сопротивляемости организма // Физиол. ж. СССР. – 1968. – № 5. – С. 545–553.

399. *Русин В.Я.* Значение условий воздействия адаптогенных факторов для формирования спектра неспецифической сопротивляемости организма // Физиол. ж. СССР. – 1971.– № 2. – С. 304–309

400. *Руцай С.В., Меерсон Ф.З.* Влияние адаптации к высотной гипоксии на концентрацию серотонина в структурах головного мозга крысы // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1973. – № 10. – С. 35–36.

401. *Рябинин В.Е., Вальдман Б.М.* Тканевое дыхание и энергетическое обеспечение обменных процессов в токсемической стадии ожоговой болезни // Методические основы острой ожоговой токсемии. – Омск, 1977. – С. 6–26.

402. *Савченко М.Н.* Об образовании так называемого «чехла» на корнях одуванчика // Бот. ж. – 1956. – № 3. – С. 335–346.

403. *Сагайдак Л.П., Пазникова О.Г.* О влиянии золотого корня на реактивность организма и выработку столбнячного антитоксина у кроликов // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 97–98.

404. *Салихова Р.А., Александрова И.В., Мазурик В.К. и др.* Влияние экстрактов родиолы розовой на выход мутационных изменений и репарацию ДНК в клетках костного мозга // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1997. – № 4. – С. 22–24.

405. *Сальник Б.Ю.* Влияние некоторых стимуляторов нервной системы на энергетическое обеспечение мышечной деятельности различной длительности: Дис. … д-ра мед. наук. – Томск, 1970. – 353 с.

406. *Сальник Б.Ю., Капустина В.А.* Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на тканевое дыхание и активность сукциноксидазной и цитохромной систем при мышечной деятельности различной длительности // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 75–76.

407. *Сальник Б.Ю., Саратиков А.С.* Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на энергетическое обеспечение мышечной деятельности // Фармакология двигательной деятельности. – М., 1969. – С. 51–58.

408. *Сальник Б.Ю., Чердынцев С.Г., Телешева В.А., Капустина В.А.* К механизму стимулирующего действия экстракта элеутерококка, родозина и пиридрола при мышечных нагрузках // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 89–91.

409. *Самойлов Н.Н.* Влияние экстрактов корней элеутерококка и женьшеня на течение и исход экспериментального мышиного тифа // Итоги изучения элеутерококка в Советском Союзе. – Владивосток, 1966. – С. 49–50.

410. *Самойлов Н.Н.* Влияние экстракта корней элеутерококка и пенициллина на течение паратифозной инфекции // Материалы по фармакологии природных лекарств. – Хабаровск, 1967. – С. 17–18.

411. *Самойлов Н.Н.* Влияние экстракта элеутерококка и левомицетина на течение паратифозной инфекции у мышей // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С.147–150.

412. *Саратиков А.С.* Некоторые итоги изыскания и изучения стимуляторов центральной нервной системы растительного происхождения // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 3–23.

413. *Саратиков А.С.* Золотой корень (родиола розовая). – Томск, 1973. – 124 с.

414. *Саратиков А.С.* Золотой корень (родиола розовая). 2-е изд. – Томск, 1974. – 155 с.

415. *Саратиков А.С.* Адаптогенное действие препаратов элеутерококка и золотого корня // Процессы адаптации и биологически активные вещества. – Владивосток, 1976. – С. 54–62.

416. *Саратиков А.С.* Золотой корень (родиола розовая) // Хим.-фарм. ж. – 1977. – № 4. – С. 56–59.

417. *Саратиков А.С., Адамчук Л.В., Сальник Б.Ю.* Влияние пиридрола и препаратов родиолы на некоторые показатели нуклеинового, белкового и энергетического обмена в мышцах крыс при истощающей физической работе // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1971. – № 10, вып. 2. – С. 76–83.

418. *Саратиков А.С., Аксенова Р.А., Зотова М.И. и др.* К фармакологии золотого корня // I Всесоюз. съезд фармацевтов: Материалы докл. в секциях. – М., 1967. – С. 66–67.

419. *Саратиков А.С., Бердиев Н.Б., Адамчук Л.В.* Влияние родиолозида, пиридрола и аурантина на азотистый обмен в скелетных мышцах крыс при физической работе // Докл. АН ТаджССР. – 1982. – Т. 25, № 104. – С. 622–625.

420. *Саратиков А.С., Краснов Е.А.* Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень). – Томск, 1987. – 252 с.

421. *Саратиков А.С., Краснов Е.А., Хныкина Л.А., Дувидзон Л.М.* Выделение и химическое исследование индивидуальных биологически активных веществ из родиолы розовой и четырехлепестной // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. – 1967. – № 5, вып. 1. – С. 54–60.

422. *Саратиков А., Краснов Е., Хныкина Л. и др.* (Saratikov A., Krasnov E., Chnykina L. et al.) Rhodiolosid, ein neues Glykosid aus Rhodiola rosea und seine pharmakologische Eigenschaften // Pharmazie. – 1968. – Bd. 23, № 7. – S. 302–305.

423. *Саратиков А.С., Марина Т.Ф., Калико И.М.* Стимулирующее действие золотого корня на высшие отделы головного мозга // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. – 1965. – № 8, вып. 2. – С. 120–125.

424. *Саратиков А.С., Марина Т.Ф., Михалева Л.К., Суслов Н.И.* Психотропные свойства *n*-тирозола // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР. – 1991. – № 2. – С. 39–42.

425. *Саратиков А.С., Марина Т.Ф., Фисанова Л.Л.* Влияние препаратов золотого корня на серотонинергические процессы в центральной нервной системе // Биол. науки. – 1978. – № 6. – С. 142.

426. *Саратиков А.С., Марина Т.Ф., Фисанова Л.Л.* О механизме влияния салидрозида на обмен катехоламинов мозга // Вопр. мед. химии. – 1978. – № 5. – С. 624–628.

427. *Саратиков А.С., Пичурина Р.А.* Адаптогенное действие некоторых растительных стимуляторов при патологических реакциях периферической крови // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1965. – Т. 4, № 1. – С. 113–119.

428. *Саратиков А.С., Ревина Т.А., Рыжов А.И., Сальник Б.Ю.* Влияние пиридрола на энергетический метаболизм головного мозга при длительной мышечной деятельности // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1971. – № 11. – С. 35–38.

429. *Саратиков А.С., Сальник Б.Ю.* Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на обмен веществ при дозированной мышечной нагрузке // Материалы IX Всесоюз. науч. конф. по физиологии, морфологии, биохимии и биомеханике мышечной деятельности. – М., 1966. – № 3. – С. 20–21.

430. *Саратиков А.С., Сальник Б.Ю.* Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на энергетическое обеспечение мышечной деятельности // Пленум правления Всесоюз. фармакол. общества (22–23 октября 1969 г.). – Ереван, 1969 – С. 31–33.

431. *Саратиков А.С., Сальник Б.Ю.* Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на энергетическое обеспечение мышечной деятельности // Фармакология двигательной деятельности: Материалы Второго симп. – М., 1969. – С. 52–58.

432. *Саратиков А.С., Сальник Б.Ю., Дамбуева Э.А.* Влияние стимуляторов ЦНС на мобилизацию и использование липидов при мышечной деятельности различной длительности // Биологически активные вещества флоры и фауны Дальнего Востока и Тихого океана. – Владивосток, 1971. – С. 37–38.

433. *Саратиков А.С., Сальник Б.Ю., Капустина В.А., Бахарева Г.И.* Влияние пиридрола на энергетический метаболизм крыс при мышечной деятельности различной длительности // Биол. науки. – 1972. – № 8. – С. 35–41.

434. *Саратиков А.С., Сальник Б.Ю., Ревина Т.А. и др.* Биохимическая характеристика стимулирующего действия родозина при дозированной мышечной нагрузке // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. – 1968. – № 1, вып. 5. – С. 108–115.

435. *Саратиков А.С., Сальник Б.Ю., Феоктистова Г.И. и др.* Биологическая характеристика действия растительных стимуляторов при дозированной нагрузке // Фармакология и химия: Материалы XI Всесоюз. конф. фармакологов. – М., 1965. – С. 295–296.

436. *Саратиков А.С., Скакун Н.П.* Желчеобразование и желчегонные средства. – Томск, 1977. – 273 с.

437. *Саратиков А.С., Тузов С.Ф.* Влияние левзеи сафлоровидной на физическую работоспособность и некоторые функциональные показатели организма // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. – 1963. – № 3, вып. 12. – С. 126–132.

438. *Саратиков А.С., Чердынцев С.Г., Тихонова Н.М. и др.* Влияние стимуляторов ЦНС родиолозида и пиридрола на функцию коры надпочечников и вилочковой железы при мышечной нагрузке различной длительности // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1969. – № 15, вып. 3. – С. 72–76.

439. *Сацыперова И.Ф., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Паутова И.А.* Химический состав корневищ Rhodiola arctica Boriss., интродуцированной в Ленинградскую область // Растит. ресурсы. – 1991. – Вып. 4. – С. 55–60.

440. *Сацыперова И.Ф., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. и др.* Химический состав корневищ Rhodiola linearifolia Boriss., интродуцированной в Санкт-Петербурге // Растит. ресурсы. – 1995. – Вып. 2. – С. 27–31.

441. *Сацыперова И.Ф., Паутова И.А., Куркин В.А., Запесочная Г.Г.* Биологически активные вещества корневищ родиолы розовой, интродуцированной в Петербург // Растит. ресурсы. – 1993. – Вып. 2. – С. 26–31.

442. *Свиридова Т.П.* К изучению биологических особенностей золотого корня при введении его в культуру // Бюл. Сиб. бот. сада. – Томск, 1978. – Вып. 11. – С. 50–54.

443. *Свиридова Т.П.* Введение в культуру родиолы перистонадрезной в лесной зоне Западной Сибири // Бюл. Сиб. бот. сада. – Томск, 1980. – Вып. 12. – С. 35–42.

444. *Свиридова Т.П.* Интродукция некоторых видов рода Rhodiola L. в лесную зону Западной Сибири: Дис. … канд. биол. наук. – Томск, 1982. – 168 с.

445. *Свиридова Т.П., Ревина Т.А.* Агротехника возделывания родиолы розовой. – М.: ГосЦНТИ, 1978. – № 8. – С. 8–9.

446. *Свиридонов Г.М.* Лесной огород. – М., 1984. – 222 с.

447. *Северин С.Е.* Образование и использование богатых энергией фосфорных соединений в мышечной ткани в норме и при некоторых патологических состояниях // Усп. совр. биол. – 1959. – Т. 48, № 2. – С. 123–135.

448. *Сейфулла Р.Д.* Новые комбинированные адаптогены, повышающие работоспособность спортсменов высшей квалификации. – Интернет: tpfk.infosport.ru.

449. *Сейфулла Р.Д., Азизов А.П.* Проблемы фармакологической коррекции выносливости человека // Воен.-мед. ж. – 1998. – № 2. – С. 57–63.

450. *Скулачев В.П.* Аккумуляция энергии в клетке. – М., 1969. – 440 с.

451. *Скулачев В.П.* Трансформация энергии в биомембранах. – М., 1972. – 248 с.

452. *Смирнов А.В.* Введение // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез. докл. Рос. науч. конф. – СПб., 1994. – Вып. 3. – С. 3–5.

453. *Смирнов А.В., Виноградов В.М.* Актопротекторы за четверть века // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез. докл. Рос. науч. конф. – СПб., 1994. – Вып. 3. – С. 165.

454. *Соболевская К.А., Минаева В.Г.* К изучению флоры Алтая как источника флавоновых веществ // Изв. Сиб. отд. АН СССР. – 1961. – № 4. – С. 68–72.

455. *Соколов С.Я., Бойко В.П., Куркин В.А. и др.* Сравнительное исследование стимулирующих свойств некоторых фенилпропаноидов // Хим.-фарм. ж. – 1990. – № 10. – С. 66–68.

456. *Соколов С.Я., Ивашин В.М., Запесочная Г.Г. и др.* Исследование нейротропной активности новых веществ, выделенных из родиолы розовой // Хим.-фарм. ж. – 1985. – № 11. – С. 1367–1371.

457. *Сонникова А.Е.* Сосудистые растения Саяно-Шушенского заповедника. – М., 1992. – 106 с.

458. *Сороковой В.И., Владимиров Ю.А.* Повреждение митохондрий при аноксии // Биофизика. Молекулярная патология мембранных структур. – М.: ВИНИТИ, 1975. – С. 11.

459. *Спасов А.А., Викман Г.К., Мандриков В.В. и др.* (Spasov A.A., Wikman G.K., Mandrikov V.B. et al.) A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of Rhodiola rosea SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen // Phytomedicine. – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 85–89.

460. *Спасов А.А., Мандриков В.В., Миронова И.А.* Влияние препарата родаксон на психофизиологическую и физическую адаптацию студентов к учебной нагрузке // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – № 1. – С. 76–79.

461. Справочник по лекарственным растениям. – М., 1988. – 415 с.

462. *Степанов Э.В., Крылов Г.В.* Золотой корень высокогорных районов Кузбасса // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1973. – № 2, вып. 10. – С. 53–58.

463. *Степанюк Г.Я., Ревина Т.А.* Содержание полифенольных соединений у перспективных видов родиол при введении их в культуру // Изучение препаратов растит. и синтет. происхождения. – Томск, 1978. – С. 13–14.

464. *Сторожок Н.М., Гуреева Н.В., Крысин А.П. и др.* Антиоксидантные свойства аурола (тирозола-с) // Хим.-фарм. ж. – 2002. – № 2. – С. 14–18.

465. *Судаков К.В.* Системные механизмы эмоционального стресса.– М., 1981. – 230 с.

466. *Суров Ю.П.* Продуктивность золотого корня на территории Северо-Восточного Алтая // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. – 1965. – Т. 8, № 2. – С. 160.

467. *Суров Ю.П.* Запасы Rhodiola rosea в горах Алтая и Западных Саян // Успехи изучения лекарств. растений Сибири. – Томск, 1973. – С. 8–10.

468. *Суров Ю.П.* Инструкция по сбору и сушке корневищ с корнями родиолы розовой // Правила сбора и сушки лекарств. растений. – М., 1985. – С. 215–217.

469. *Суров Ю.П., Выдрина С.Н., Курбатский В.И.* Запасы родиолы розовой и родиолы перистонадрезной в Тувинской АССР // Вопр. биологии. – Томск, 1978. – С. 57–65.

470. *Суров Ю.П., Краснов Е.А., Зотова М.И.* Инструкция по сбору и сушке родиолы розовой // Инструкции, аннотации и другие материалы по применению медицинских средств. – М., 1974. – № 6. – С. 25–28.

471. *Суров Ю.П., Краснов Е.А., Солярик П.С., Выдрина С.Н.* Химическое исследование и запасы родиолы перистонадрезной Rhodiola pinnatifida A. Boriss. в Туве // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1973. – Т. 10, № 2. – С. 64–69.

472. *Суров Ю.П., Сахарова Н.А., Сутормина Н.В.* Ресурсы лекарственного и плодово-ягодного сырья в Горном Алтае. – Томск, 1981. – 242 с.

473. *Суров Ю.П., Тутубалина В.Н.* Экология, ценотические связи и запасы родиолы розовой и левзеи сафлоровидной на Алтае // Исследование лекарств. препаратов природ. и синтет. происхождения: Материалы межвуз. науч. конф. – Томск, 1975. – С. 35–41.

474. *Тахтаджян А.Л.* Система и филогения цветковых растений. – М.;Л., 1966. – 611 с.

475. *Тихомиров А.А., Долгушев В.А., Рыбакова Г.Р. и др.* Продуктивность растений родиолы розовой и качества их биомассы при различных спектральных режимах искусственного облучения // Докл. Рос. академии с.-х. наук. – 2002. – № 2. – С. 8–10.

476. *Тихомиров А.А., Долгушев В.А., Чепелева Г.Г. и др.* Некоторые особенности биохимического состава и формирования урожая ряда ценных лекарственных растений в искусственных условиях // 4-й Съезд об-ва физиологов растений России. Междунар. конф. «Физиология растений – наука 3-го тысячелетия». Москва, 4–9 октября 1999: Тез. докл.– М., 1999. – Т. 1. – С. 282.

477. *Тихонова Н.М., Чердынцев С.Г., Пичурина Р.А.* Влияние родозина и пиридрола на печень при мышечной нагрузке // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол. наук. – 1971. – № 15, вып. 3. – С. 153–157.

478. *Толпышев Б.А.* Нигро-стриатные механизмы в генезе фенаминовой стереотипии // Фармакологическое и физиологическое изучение функции хвостатого ядра. – Чита, 1981. – С. 64–75.

479. *Толстиков Г.А., Джемилев У.М., Вострикова О.С. и др.* 4-Тетрагидропираноксифенэтиловый спирт в качестве промежуточного продукта для получения *n*-тирозола: А. с. № 1575535 СССР. Зарегистр. 13.06.1988.

480. *Триполитова А.А.* Применение кортизона для снижения резистентности белых мышей к листериям // Тр. Томского НИИ вакцин и сывороток. – Томск, 1960. – Т. 12. – С. 178–183.

481. *Триполитова А.А., Бекетова З.П., Воронина Л.Д. и др.* Характеристика некоторых иммунологических показателей организма на фоне действия препаратов золотого корня // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 85–90.

482. *Триполитова А.А., Козлова Ю.Г., Михайлова Т.Н.* Влияние препаратов золотого корня на иммунологическую реактивность организма // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 143–146.

483. *Трощенко А.Г., Кутикова Г.А.* Родиолозид из Rhodiola rosea и Rhodiola quadrifida L. // Химия природ. соед. – 1967. – № 4. – С. 244–249.

484. *Тузов С.Ф.* Сравнительная характеристика действия некоторых стимуляторов центральной нервной системы на мышечную работоспособность человека // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – № 2. – С. 156–161.

485. *Удинцев С.Н.* Влияние экстракта родиолы на активность процессов репаративной регенерации опухоли и здоровых тканей мышей при терапии циклофосфаном // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР. – 1990. – № 1. – С. 74–76.

486. *Удинцев С.Н.* Механизм повышения эффективности цитостатической химиотерапии опухолей адаптогенами природного происхождения (экспериментальное исследование): Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Томск, 1993. – 35 с.

487. *Удинцев С.Н., Крылова С.Г., Коновалова О.Н.* Коррекция адаптогенами природного происхождения нарушения гормонально-метаболического статуса организма крыс в процессе развития адаптационного синдрома при проведении функциональных проб с дексаметазоном и АКТГ // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1991. – № 12. – С. 599–601.

488. *Удинцев С.Н., Крылова С.Г., Фомина Т.И.* Повышение эффективности адриамицина с помощью гепатопротекторов растительного происхождения при метастазах аденокарциномы Эрлиха в печень у мышей // Вопр. онкологии. – 1992. – № 10. – С. 1217–1222.

489. *Удинцев С.Н., Лутов Ю.В.* БАД «Адаптовит». – Новосибирск, 1999. – 28 с.

490. *Удинцев С.Н., Фомина Т.И., Лишманов Ю.Б., Яременко К.В.* Усиление противоопухолевой активности регенерирующей печени крыс экстрактом родиолы розовой // Вопр. онкологии. – 1989. – № 5. – С. 618–620.

491. *Удинцев С.Н., Фомина Т.И., Разина Т.Г.* Экспериментальная модель метастатического поражения печени у беспородных мышей с использованием клеток асцитного рака Эрлиха // Вопр. онкологии. – 1992. – № 4. – С. 723–726.

492. *Удинцев С.Н., Шахов В.П.* Уменьшение скорости роста опухоли Эрлиха и лимфосаркомы Плисса при частичной гепатэктомии // Вопр. онкологии. – 1989. – № 9. – С. 1072–1075.

493. *Удинцев С.Н., Шахов В.П.* Изменение клоногенных свойств клеток костного мозга и перевиваемых опухолей мышей при комбинированном применении циклофосфана и модификаторов биологического действия адаптогенной природы // Экспер. онкология. – 1990. – № 6. – С. 71–73.

494. *Удинцев С.Н., Шахов В.П.* (Udintsev S.N., Shakhov V.P.) Decrease of cyclophosphamide haematotoxicity by Rhodiola rosea root extract in mice with Ehrlich and Lewis transplantable tumors // Eur. J. Cancer. – 1991. – Vol. 27, № 9. – P. 1182.

495. *Удинцев С.Н., Шахов В.П.* (Udintsev S.N., Shakhov V.P.) The role of humoral factors of regenerating liver in the development of experimental tumors and the effect of Rhodiola rosea extract on this process // Neoplasma. – 1991. – Vol. 38, № 3. – P. 323–331.

496. *Удинцев С.Н., Шахов В.П., Боровский И.Г.* К механизму дифференцированного влияния малых доз адаптогенов на функциональную активность нормальных и трансформированных клеточных элементов in vitro // Биофизика. – 1991. – № 4. – С. 624–627.

497. *Удинцев С.Н., Шахов В.П., Боровский И.Г., Ибрагимова С.Г.* Влияние малых концентраций растворов адаптогенов на функциональную активность клеток костного мозга мышей in vitro // Биофизика. – 1991. – № 1. – С. 105–109.

498. *Удинцев С.Н., Яременко К.В.* (Udintcev S.N., Jaremenko K.V.) Adaptogens as the drugs, increasing the antitumor resistance of the host // 14-th Internat. Anticancer Congress. – Budapest, 1986. – Proceedings. – P. 1296.

499. *Уткин Л.А.* Народные лекарственные растения Сибири. – М.;Л., 1931. – 133 с.

500. Фармакопейная статья. Экстракт родиолы жидкий. ФС 42-2163-96.

501. *Фатеева А.П.* Применение экстракта золотого корня при артериальной гипотонии // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 121–123.

502. *Фатеева А.П.* Изменение артериального давления под действием экстракта золотого корня у больных гипотонией // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 168–171.

503. *Федоров Ю.В., Васильева О.А., Васильев Н.В.* О влиянии некоторых стимуляторов растительного происхождения на выработку антител и иммуноморфологические показатели при клещевом энцефалите // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 99–105.

504. *Филиппова Л.Н.* Родиола арктическая – перспективный вид для введения в культуру Заполярья // Изучение растит. ресурсов Мурманской области. – Апатиты, 1976. – С. 3–10.

505. *Филиппова Л.Н.* Введение в культуру и биология развития видов растений местной флоры. – Апатиты, 1990. – 132 с.

506. Флора Западной Сибири. – Томск, 1931. – Т. 6.– С. 1047; 1961. – Т. 12. – С. 3316.

507. Флора СССР. – М., 1939. – Т. 9. – С. 29.

508. *Фольборт Г.В.* Процессы утомления и восстановления высшей нервной деятельности и практическое значение их изучения // Избр. труды. – Киев, 1962. – С. 363–378.

509. *Фомина Т.И., Лишманов Ю.Б., Яременко К.В.* Усиление противоопухолевой активности регенерирующей печени крыс экстрактом родиолы розовой // Вопр. онкологии. – 1989. – № 5. – С. 618–620.

510. *Фролов Ю.М., Полетаева И.И.* Возрастной состав ценопопуляций родиолы розовой на Приполярном Урале // Тр. Коми НЦ УрО РАН. – Сыктывкар, 1995. – Вып. 141. – С. 13–26.

511. *Фролов Ю.М., Полетаева И.И.* Родиола розовая на европейском северовостоке. – Екатеринбург, 1998. – 192 с.

512. *Фролова Г.И., Просандеева Г.Ф., Ларионова Л.В., Масленникова Г.В.* Применение настойки золотого корня при лечении пародонтоза // Стоматология. – 1981. – № 1. – С. 81–82.

513. *Хайдаева Ц., Меньшикова Т.А.* Лекарственные растения в монгольской медицине: Историко-медицинское исследование. – Улан-Батор, 1978. – 192 с.

514. *Хныкина Л.А., Зотова М.И.* К фармакогностическому изучению родиолы розовой // Аптечное дело. – 1966. – № 6. – С. 34–38.

515. *Ходько Л.М.* Выделение биологически активных веществ и получение рациональных препаратов из родиолы розовой: Дис. … канд. биол. наук. – Томск, 1968. – 103 с.

516. *Хоружая Т.Г.* Сравнительное ботанико-химическое исследование Rhodiola quadrifida (Pall.) Fisch. et Mey и Rhodiola coccinea (Royle) Boriss. как источников лечебных препаратов: Дис. … канд. биол. наук. – Томск, 1975. – 157 с.

517. *Хоружая Т.Г., Краснов Е.А.* Углеводный состав некоторых растений семейства толстянковых // Материалы научно-практ. конф. по проблеме «Основы развития фармации и изыскания новых способов изготовления лекарств и методов их исследования». – Тюмень, 1970. – С. 103–104.

518. *Хоружая Т.Г., Краснов Е.А.* Фенольные соединения Rhodiola coccinea // Химия природ. соед. – 1972. – № 5. – С. 677–678.

519. *Хохлов Г.С.* Влияние родозина на токсическое действие азотнокислого стрихнина у белых мышей // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 120–122.

520. *Хохлов Г.С.* Влияние экстракта элеутерококка и родозина на продолжительность жизни белых мышей в герметическом пространстве // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 123–125.

521. *Чаговец Н.Р.* Биохимические изменения в мышцах в период отдыха после физической работы // Укр. биохим. ж. – 1957. – № 4. – С. 450–457.

522. *Чаговец Н.Р.* Биохимические изменения в мышцах при повторной работе в зависимости от продолжительности отдыха между нагрузками // Укр. биохим. ж. – 1959. – № 5. – С. 661–668.

523. *Чаговец Н.Р.* Биохимические изменения в мышцах, вызываемые однократной и повторной работой большой продолжительности // Укр. биохим. ж. – 1959. – № 2. – С. 204–214.

524. *Чаговец Н.Р.* Саркоплазматические белки мышц при работе и отдыхе // Вопр. мед. химии. – 1962. – № 6. – С. 599–603.

525. *Чаговец Н.Р.* О влиянии янтарной кислоты на протекание восстановительных процессов в скелетной мышце после интенсивной деятельности // Терапевтическое действие янтарной кислоты. – Пущино, 1976. – С. 77–79.

526. *Чердынцев С.Г.* Физиологические механизмы действия некоторых стимуляторов ЦНС и роль эндокринного аппарата в реализации защитного влияния этих веществ: Автореф. дис. … д-ра биол. наук. – Томск, 1970. – 33 с.

527. *Чердынцев С.Г., Барковская Г.Е., Лопухова В.В.* Влияние родозина, пиридрола и экстракта элеутерококка на функцию коры надпочечников интактных животных // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1968. – Вып. 2. – С. 99–103.

528. *Чердынцев С.Г., Зотова М.И.* К механизму торможения лейкоцитарной реакции экстрактом золотого корня // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 80–82.

529. *Черепанов С.К.* Сосудистые растения СССР. – Л., 1981. – 511 с.

530. *Черкашин Г.В.* Влияние экстракта элеутерококка колючего и препарата золотого корня (родозина) на течение экспериментального листериоза // Стимуляторы центр. нервной системы. – Томск, 1966. – С. 91–96.

531. *Черкашин Г.В.* Влияние жидкого экстракта элеутерококка и родозина на течение экспериментального листериоза: Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1966. – 194 с.

532. *Черкашин Г.В.* Изменение неспецифической резистентности организма к листерийной инфекции под влиянием экстракта элеутерококка и родозина // Тр. Томского НИИ вакцин и сывороток. – Томск, 1967. – Т. 19. – С. 262–266.

533. *Черкашин Г.В.* Изменение резистентности животных к экспериментальному листериозу под влиянием препаратов элеутерококка и родозина // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. – 1968. – № 5, вып. 1. – С. 116–121.

534. *Чупин С.П.* Использование «золотого корня» в спортивной медицине. – Иркутск, 1980. – 27 с.

535. *Шавров Л.А.* Морфологическая изменчивость растений, переселенных в Полярно-альпийский ботанический сад // Переселение растений на Полярный Север. – Ч. 2. – Л., 1967.

536. *Шаров П.А.* Влияние стимуляторов центральной нервной системы на двигательную активность крыс и содержание норадреналина в стволе головного мозга // Фармакол. и токсикол. – 1967. – № 5. – С. 533–535.

537. *Шарыгина Ю.М., Котов М.М.* Интродукция родиолы розовой из Западных Саян в Среднее Поволжье // Плодоводство, семеноводство, интродукция древесных растений: Материалы 4-й Междунар. науч. конф. Красноярск, 23–25 окт. 2001. – Красноярск, 2001. – С. 119–121.

538. *Шляков Р.Н.* Род Rhodiola L. // Флора Мурманской области. – М.;Л., 1959. – Т. 5. – С. 17–20.

539. *Штер Г.Е., Куркин В.А., Космынин А.С., Авдеева Е.В.* Термический анализ корневищ родиолы розовой // Фармация. – 1992. – № 1. – С. 67–69.

540. *Юнцев С.В.* Ноотропные свойства веществ и экстрактов родиолы розовой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 1998. – 18 с.

541. *Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А.* Сравнительная оценка ноотропных свойств препаратов родиолы розовой // Забайкальский мед. вестн. – 1997. – № 1–2. – С. 25–30.

542. *Яковлев Н.Н.* Очерки по биохимии спорта. – М., 1955. – 264 с.

543. *Яковлев Н.Н.* Проблема устойчивого состояния при мышечной деятельности // Вопр. мед. химии. – 1961. – № 2. – С. 120–132.

544. *Яковлев Н.Н.* О некоторых принципиальных вопросах биохимии спорта // Теор. и практ. физ. культуры. – 1963. – № 3. – С. 58–61.

545. *Яковлев Н.Н.* Сравнительно-биохимическая оценка особенностей энергетического обмена поперечно-полосатых мышц в зависимости от их функционального профиля // Тез. докл. I Всесоюз. биохим. съезда. – М.;Л., 1963. – № 1. – С. 21–22.

546. *Яковлев Н.Н.* Физиологические аспекты выносливости при мышечной деятельности // Физиол. ж. СССР. – 1970. – № 9. – С. 1263–1275.

547. *Яковлев Н.Н.* Биохимия спорта. – М., 1974. – 288 с.

548. *Яковлев Н.Н.* Химия движения: Молекулярные основы мышечной деятельности. – Л., 1983. – 190 с.

549. *Якубовский М.М., Пентюк А.А., Хмельницкий О.К., Олейник В.Н.* Активность процессов перекисного окисления липидов в слизистой оболочке тонкой кишки крыс и ее морфофункциональное состояние в условиях острого облучения и введения комбинированных препаратов, созданных на основе высокодис-

персного кремнезема // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – № 3. – С. 366–371.

550. *Ямпольская Л. И.* Суперкомпенсация в содержании гликогена мышц в периоде отдыха после работы различного ритма и длительности // Физиол. ж. СССР. – 1950. – № 6. – С. 749–754.

551. *Ямпольская Л. И.* Биохимические изменения в мышцах тренированных и нетренированных животных под влиянием малых нагрузок // Физиол. ж. СССР. – 1952. – № 1. – С. 91–99.

552. *Яременко К.В.* Стресс и метастазирование опухолей // Метастазирование злокачественных опухолей. – Л., 1971. – С. 153–162.

553. *Яременко К.В.* Основные аспекты применения элеутерококка в онкологии // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. – Владивосток, 1982. – С. 75–82.

554. *Яременко К.В.* Адаптогены как средства профилактической медицины. – Томск, 1990. – 96 с.

555. *Яременко К.В.* Адаптогены как средства профилактической онкофармакологии // Валеология: диагностика, средства и практика обеспечения здоровья. – СПб., 1993. – Вып. 1. – С. 258–267.

556. *Яременко К.В., Дементьева Л.А., Зуева Е.П.* Предупреждение рецидивирования и метастазирования экспериментальных опухолей с помощью некоторых препаратов из лекарственных растений // Проблемы освоения лекарств. ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. – Новосибирск, 1983. – С. 243–244.

557. *Яременко К.В., Дементьева Л.А., Краснов Е.А.* (Yaremenko K. V., Dementeva L.A., Krasnov E.A.) Antitumor properties of Rhodiola rosea Extract and its components // Internat. Confer. Polyphenols JIEP, 84. – Plovdiv, Bulgaria, 1984. – B-11.

558. *Яременко К.В., Краснов Е.А., Саратиков А. С. и др.* Антиоксидантное действие некоторых аналогов тирозола и их цитотоксическая активность // 2-я Респуб. конф. по мед. ботанике: Тез. докл. – Киев, 1988. – С. 329–330.

559. *Яремий И.Н., Григорьева Н.Ф.* Гепатозащитные свойства экстракта родиолы жидкого // Экспер. и клин. фармакол. – 2002. – № 6. – С. 57–59.

560. *Яремин Ю.Д., Кушнир Л.Н., Максикевич Ю.Г.* Накопление биологически активных веществ растениями родиолы розовой карпатского экотипа в условиях режима ультрафиолетовой радиации // Поиск, создание и изуч. новых лекарств. средств растит. и синтет. происхожд. – Бийск, 1993. – С. 69–71.

561. *An F., Yue S., Guo D., Zheng J.* [Determination of salidroside in eight Rhodiola species by TLC-UV spectrometry] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1998. – Vol. 23, № 1. – P. 43–44, 64 [Abstract PMID 11243158].

562. *Boon-Niermeijer E.K., Berg A. van den, Wikman G., Wiegant F.A.* Phytoadaptogens protect against environmental stress-induced death of embryos from the freshwater snail Lymnaea stagnalis // Phytomedicine. – 2000. – Vol. 7, № 5. – P. 389–399.

563. *Bridel M., Beguin C.* Isolation of rutoside, asparagine and a new glucoside, hydrolysable by emulsion, salidroside from Salix triandra L. // C.G. Hebd. Seances Acad. Sci. – 1926. – Vol. 183. – P. 321–323.

564. *Bucci L.R.* Selected herbals and human exercise performance // Am. J. Clin. Nutrition. – 2000. – Vol. 72, № 2. – P. 624–636.

565. *Chem X., Di L., Wu Y. et al.* [Hypoglycemic effect of Rhodiola sachalinensis A. Bor. Polysaccharides: comparison of administration in different ways] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1996. – Vol. 21, № 11. – P. 685–687 [Abstract PMID 9812701].

566. *Cheng Ch.–S., Ferber C., Bashford R.I., Grillot G.F.* A new synthesis of hordenine and other p-dialkylaminoethylphenols and some of their derivatives // J. Amer. Chem. Soc. – 1951. – Vol. 73. – P. 4081–4084.

567. *Cheng X.J, Di L., Wu Y. et al.* [Studies on the hypoglycemic effect of Rhodiola sachalinensis A. Bor. Polysaccharides] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1993. – Vol. 18, № 9. – P. 557–559, 575 [Abstract PMID 8011113].

568. *Cheng X., Di L., Wu Y. et al.* [Hypoglycemic effect of Rhodiola sachalinensis A. Bor. polysaccharides: comparison of administration in different ways] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 1996. – Vol. 21, № 11. – P. 685–687 [Abstract PMID 9812701].

569. *Cook L., Weidley E.* Behavioral effects of some psychopharmacological agents // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1957. – № 66. – P. 740–753.

570. *Corne L. J., Pickering R. W., Warner B.T.* A method for assessing the effects of drugs on the central actions of 5-hydroxytryptamine // Brit. J. Pharmacol. – 1963. – № 20. – P. 106–120.

571. *Crow T.* Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation. I. A review of some date // Psychol. Med. – 1972. – № 2. – P. 414–421.

572. *Darbinyan V., Kteyan A., Panossian A. et al.* Rhodiola rosea in stress induced fatigue – a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty // Phytomedicine. – 2000. – Vol.7, № 5. – P. 365–371.

573. *Desiderato O., MacKinnon J.R., Hisson H.* Development of gastric ulcers in rats following stress termination // J. Comp. Physiol. – 1974. – Vol. 87. – P. 208–212.

574. *Ding C.* Exploration of method for preparing reference standard of salidroside and *p*-tyrosol // Fenxi Ceshi Xuebao. – 1997. – Vol. 16, № 1. – P. 38–41. C.A. 1997, 127: 343879g.

575. *Du M., Xie J.* Flavonol glycosides from Rhodiola crenulata // Phytochemistry. – 1995. – Vol. 38, № 3. – P. 809–810.

576. *Fan W., Tezuka Y., Komatsu K. et al.* Prolyl endopeptidase inhibitors from the underground part of Rhodiola sacra S.H. Fu. // Biol. Pharm. Bull. – 1999. – Vol. 22, № 2. – P. 157–161.

577. *Fan W., Tezuka Y., Ni K.M., Kadota S.* Prolyl endopeptidase inhibitors from the underground part of Rhodiola sachalinensis // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 2001.– Vol. 49, № 4. – P. 396–401 [Abstract PMID 11310664].

578. *Ferreira M.J.P., Rodrigues G.V., Emerciano V.P.* Monoreg – an expert system for structural elucidation of monoterpenes // Canad. J. of Chemistry. – 2001.– Vol. 79, № 12. – P. 1915 – 1925.

579. *Fulder S. D.* (Фулдер С.Д.) Роль женьшеня в регуляции стресса гипоталамусом и гипофизом // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. – Владивосток, 1981. – С. 113–118.

580. *Ganzera M., Yayla Y., Khan I.A.* Analysis of the marker compounds of Rhodiola rosea L. (golden root) by reversed phase high performance liquid chromatography // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 2001. – Vol. 49, № 4. – P. 465–467 [Abstract PMID 11310675].

581. *Green H., Sawyer J. L.* Intracellular distribution of serotonin in rat brain. 1. Effect of reserpine and monoamine oxidase inhibitors, tranylcypromine and iproniasid // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1962. – Vol. 135, № 3–4. – P. 426–441.

582. *Ha Z., Zhu Y., Zhang X.et al.* [The effect of rhodiola and acetazolamide on the sleep architecture and blood oxygen saturation in men living at high altitude] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2002. – Vol. 25, № 9. – P. 527–530 [Abstract PMID 1242359].

583. *Han X., Zhang T., Wei Y. et al.* Separation of salidroside from Rhodiola crenulata by high-speed counter-current chromatography // J. Chromatogr. A. – 2002. – Vol. 971, № 1–2. – P. 237–241 [Abstract PMID 12350119].

584. *Hornykiewicz O.* Dopamine in the basal ganglia // Brit. Med. Bull. – 1973. – Vol. 29. – P. 171–178.

585. *Hua B.L., Feng C.* Preparative isolation and purification of salidroside from the Chinese medicinal plant Rhodiola sachalinensis by high-speed counter-current chromatography // J. Chromatography A. – 2001. – Vol. 932, № 1–2. – P. 91–95.

586. *Huang Zengyan, Fan Shuduo, Zhang Fan.* Изучение механизма действия Rhodiola sachalinensis A. Bor как средства против утомления у мышей // J. China Med. Univ. – 1998. – Vol. 27. – № 2. – P. 123–125 [РжБиол. 99.09–04В6.74].

587. *Ingle D.* // The chemistry and physiology of hormones. – Washington, 1944. P. 83.– Цит. по: Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н. Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии. – М., 1968.

588. *Ip S.H., Che C.T., Leung P.S.* Association of free radicals and the tissue renin-angiotensin system: prospective effects of Rhodiola, a genus of Chinese herb on

hypoxia-induced pancreatic injury // J. Pancreas. – 2001. – Vol. 2, № 1. – P. 16–25.

589. *Ishiguro T., Koga N., Takamura K., Maruyama T.* Components of the flowers of Osmanthus fragrans // J. Pharm. Soc. Japan. – 1955. – Vol. 75. – P. 781–785. – C. A. 49, 16358.

590. *Kang S., Wang J.* [Comparative study of the constituents from 10 rhodiola plants] // Zhong Yao Cai. – 1997. – Vol. 20, № 12. – P. 616–618 [Abstract PMID 11243558].

591. *Kang S., Wang J., Zhang J. et al.* [Quantitative analysis of salidroside and lotaustralin in Rhodiola by gas chromatography] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1998. – Vol. 23, № 6. – P. 365–366, 384 [Abstract PMID 11601302].

592. *Kang S., Zhang J., Lu Y., Lu D.* [Chemical constituents of Rhodiola kirilowii (Reg.)] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1992. – Vol.17, № 2. – P. 100–101,127 [Abstract PMID 1384543].

593. *Kelly G.S.* Rhodiola rosea: a possible plant adaptogen// Altern Med. Rev. – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 293–302 [Abstract PMID 11410073].

594. *Kikuchi Masao. Yakugaku Zasshi.* // J. Pharm. Soc. Jap. – 1984. – Vol. 104, № 5. – P. 535–539. РЖХ, 1985, 4Е, 155.

595. *Lazarova M.B., Petkov V.D., Markovska V.L. et al.* Effects of meclofenoxate and Extr. Rhodiolae roseae L. on electroconvulsive shock-impaired learning and memory in rats // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 1986. – Vol. 8, № 9. – P. 547–552.

596. *Lee M.W., Lee Y.A., Park H.M. et al.* Antioxidative phenolic compounds from the roots of Rhodiola sachalinensis A. Bor.// Arch. Pharm. Res. – 2000. – Vol. 23, № 5. – P. 455–458.

597. *Leninger A.* Physiology of mitochondria // Enzymes: units of biological structure and function. – N. Y., 1956. – P. 217–233.

598. *Leninger A.* (Ленинджер А.) Биохимия. – М., 1976. – 680 с.

599. *Leninger A., Gregg Ch.* Dependence of respiration on phosphate and phosphate acceptor in submitochondrial systems. II. Sonic fragments // Biochim. Biophys. Acta. – 1963. – Vol. 78. – P. 27–44.

600. *Li H.B., Chen F.* Preparative isolation and purification of salidroside from the Chinese medicinal plant Rhodiola sachalinensis by high-speed counter-current chromatography // J. Chromatogr. A. – 2001. – Vol. 932, № 1–2. – P. 91–95 [Abstract PMID 11695872].

601. *Linh P.T., Kim Y.H., Hong S.P. et al.* Quantitative determination of salidroside and tyrosol from the underground part of Rhodiola rosea by high performance liquid chromatography // Arch. Pharm. Res. – 2000. – Vol. 23, № 4. – P. 349–352.

602. *Mabry T.Y., Markham K.R., Thomas M.B.* The systematic identification of flavonoids. – Berlin;Heidelberg;New-York, 1970. – P. 35.

603. *Margaria R.* Biomechanics and energetics of muscular exercise. – Oxford, 1976. – 86 p.

604. *Mell C.* Dyes, tannins and medicines from Rhodiola rosea // Textile colorist. – 1938. – Vol. 60, № 715. – P. 483–484.

605. *Mook-Jung I., Kim H., Fan W. et al.* Neuroprotective effects of constituents of oriental crude drugs, Rhodiola sacra, R. sachalinensis and Tokaku-joki-to, against beta-amyloid toxicity, oxidative stress and apoptosis //Biol. Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 25, № 8. – P. 1101–1104.

606. *Ohsugi M., Fan W., Hase K. et al.* Active-oxygen scavenging activity of traditional nourishing-tonic herbal medicines and active constituents of Rhodiola sacra // J. Ethnopharmacol. – 1999. – Vol. 67, № 1. – P. 111–119.

607. *Pae H.O., Seo W.G., Oh G.S. et al.* Rhodiola sachalinesis induces the expression of inducible nitric oxide synthase gene by murine fetal hepatocytes (BNL CL.2) // Immunopharmacol., Immunotoxicol. – 2001. – Vol.23, № 1. – P. 25–33.

608. *Peng J.N., Ge Y.C., Li X.H.* [Studies on the chemical constituents of Rhodiola fastigita] // Yao Xue Xue Bao. – 1996. – Vol.31, № 10. – P. 798–800 [Abstract PMID 9863248].

609. *Peng J.N., Ma C.Y., Ge Y.C.* [Chemical constituents of Rhodiola kirilowii (Regel)] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1994. – Vol. 19, № 11. – P. 676–677, 702 [Abstract PMID 7893386].

610. *Petkov V.D., Yonkov D., Mosharoff A. et al.* Effects of alcohol aqueous extract from Rhodiola rosea L. roots on learning and Memory // Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. – 1986. – Vol. 12, № 1. – P. 3–16 [Abstract PMID 3751623].

611. *Pieroni A., Janiak V., Durr C.M. et al.* In vitro antioxidant activity of non-cultivated vegetables of ethic Albanians in southern Italy // Phytoter. Res. – 2002. – Vol. 16, № 5. – P. 467–473 [Abstract PMID 12203269].

612. *Qian J., Zhang H., Yang G., Wang B.* Protective effects of Rhodiola crenulata on rats under antiorthostatic position and professional athletes // Space Med. Med. Eng. – 1993. – Vol. 6. – P. 6–11.

613. Rhodiola rosea. Monograph // Altern. Medic. Rev. – 2002. – Vol. 7, № 5. – P. 421–423.

614. *Rohloff J.* Volatiles from rhizomes of Rhodiola rosea L. // Phytochemistry. – 2002. – Vol. 59, № 6. – P. 655–661.

615. *Rose W.*, 1937. – Цит. по: Майстер А. Биохимия аминокислот. – М., 1961.– 530 с.

616. *Schmidt F.* Über den Nachweis von p-Oxyphenylalkylaminen mit 1,2-Nitrosonaphtol // Pharmazeutische Zentralhalle. – 1957. – Bd. 96. – S. 466–470.

617. *Schimamoto T., Sugayma J.* Tyrosol (*p*-hydroxyphenylethyl alcohol) in Japanese wine sake // J. Sci. Research Inst. (Japan). – 1951. – Vol. 45. – P. 139–143. – C.A. 46, 2747 [Abstract PMID].

618. *Selye H.* Annual report of Stress. – Montreal, 1951. – 98 p.

619. *Selye H.* Stress of life. – New York, 1956. – 135 p.

620. *Selye H.* (Селье Г.) Очерки об адаптационном синдроме. – М., 1960. – 254 с.

621. *Seo W.G., Pae H.O., Oh G.S.et al.* The aqueous extract of Rhodiola sachalinensis root enhances the expression of inducible nitric oxide synthase gene in RAW264.7 macrophages // J. Ethnopharmacol – 2001. – Vol. 76, № 1. – P.119–123.

622. *Stancheva S.L., Mosharrof A.* Effects of the extract of Rhodiola rosea L. on the content of the brain biogenic monoamines // Докл. Болг. АН. – 1987. – Vol. 40, № 6. – P. 85–87.

623. *Tezuka Y., Fan W., Kasimu R., Kadota S.* Screening of crude drug extracts for prolyl endopeptidase inhibitory activity // Phytomedicine. – 1999. – Vol. 6, № 3. – P. 197–203.

624. *Thieme H.* Zur Konstitution des Salidrosids, eines Phenolglicosids aus Salix triandra L. // Naturwissenschaften. – 1964. – Bd. 51. – S. 360.

625. *Thieme H.* Isolietung eines neuen Phenolglycosides aus Salix viminalis L. // Naturwissenschaften. – 1964. – Bd. 51, № 9. – S. 217.

626. *Thieme H.* Die Phenolglykoside der Salicaceen. 4. Übersicht über neu isolierte Glykoside und neuere Arbeiten zur Strukturaufklärung // Pharmazie. – 1965. – Bd. 20 – S. 436–439.

627. *Thieme H.* Über die Identität der Glucoside Rhodiolosid und Salidrosid // Pharmazie. – 1969. – Bd. 24. – S. 118–119.

628. *Thieme H., Walewska E., Winkler H.-J.* Isolierung von Salidrosid aus Blättern von Rhododendron ponticum // Pharmazie. – 1969. – Bd. 24. – S. 783.

629. *Thieme H., Winkler H.-J.* Über das Vorkommen von Salidrosid in den Blättern der Preiselbeere (Vaccinium vitis-idaea L.) // Pharmazie. – 1966. – Bd. 21. – S. 182.

630. *Veer W., Ourd P., Ribbers J.* The isolation of 2-(4-hydroxyphenyl)-ethanol from Ligustrum ovalifolium Hassk. Leaves // Rec. Trav. Chem. – 1957. – Vol. 76. – P. 810–812.

631. *Vermes I., Telegdy G., Lissak K.* Correlation between hypothalamic serotonin content and adrenal function during acute stress. Effect of adrenal corticosteroids on hypothalamus serotonin content // Acta physiol. Acad. Sci. Hung. – 1973. – Vol. 43, № 1. – P. 33–42.

632. *Wan J., Pan M., Dai S. et al.* [Экспериментальное исследование эффектов приема комплекса веществ родиолы на улучшение физической работоспособности и ускорение восстановления после утомления] // J. Shanghai Phys. Educ. Inst. – 2000. – Vol. 24, № 3. – P. 37–440 [Рж Биол. 02.10-04В6.84].

633. *Wang S., Wang F.P.* [Studies on the chemical components of Rhodiola crenulata] // Yao Xue Xue Bao. – 1992. – Vol.27, № 2. – P. 117–120 [Abstract PMID 1414365].

634. *Wang Xiu-Qing, Sun Fei, Li Jing-Bo.* Защитное влияние тирозола из Rhodiola sachalinensis A. Bor на клетки, инфицированные вирусом Коксаки B_5 // Chin. Pharmacol. Bull. – 1993. – Vol. 9, № 6. – P. 443–445 [Рж Биол. 96.05–04T2.221].

635. *Wang S., You X.T., Wang F.P.* [HPLC determination of salidroside in the roots of Rhodiola genus plants] // Yao Xue Xue Bao. – 1992. – Vol. 27, № 11. – P. 849–852 [Abstract PMID 1300030].

636. *Weibel P.A., Messe M.* Substituenteneinfluss bei der massenspekrometrischen Fragmen-tierung: untersuchunden an N-Methyl-β,β'-diphenyldiathyläminen // Helvetica Chim. Acta. – 1973. – Bd. 56, № 7. – S. 2460– 2479.

637. *Xu J., Han A., Feng P.* Studies on kinetics and technology of Rhodiola sachalinensis A.Bor. callus suspension culture // Shengwu Gongcheng Xuebao. – 1996.– Vol. 12, № 4. – P. 460– 465.

638. *Xu J.F., Liu C.B., Han A.M.et al.* Strategies for the improvement of salidroside production in cell suspension cultures of Rhodiola sachalinensis // Plant Cell Reports. – 1998. – Vol. 17, № 4. – P. 288–293.

639. *Xu J., Su Z., Feng P.* Activity of thyrosol glucosyl transferase and improved salidroside production thrgh biotransformation of thyrosol in Rhodiola sachalinensis cell culture // J. Biotechnology. – 1998. – Vol. 61, № 1. – P. 69–73.

640. *Xu J., Su Z., Feng P.* Suspension culture of compact callus aggregate of Rhodiola sachalinensis for improved salidroside production // Enzyme and Microbial Technology. – 1998. – Vol. 23, № 1–2. – P. 20–27.

641. *Xu J.F., Su Z.G., Feng P.S.* Activity of tyrosol glucosyltransferase and improved salidroside production through biotransformation of tyrosol in Rhodiola sachalinensis cell cultures // J. Biotechnol. – 1998. – Vol. 61, № 1. – P. 69–73.

642. *Xu J., Xie J., Feng P., Su Z.* [Oxygen transfer characteristics in the compact callus aggregates of Rhodiola sachalinensis] // Chin. J. Biotechnol. – 1998. – Vol. 14, № 2. – P. 99–107 [Abstract PMID 11430158].

643. *Yamada Sh., Fujii T., Takagi K. et al.* Preparation of tyrosol and 4-methoxyphenethyl alcohol // Chem. Pharm. Bull. – 1963. – Vol. 11. – P. 258–260.

644. *Yoshikawa M., Shimada H., Horikawa S. et al.* Bioactive constituents of Chinese natural medicines. IV. Rhodiolae radix. (2): On the histamine release inhibitors from the underground part of Rhodiola sacra (Prain ex Hamet) S. H. Fu (Crassulaceae): chemical structures of rhodiocyanoside D and sacranosides A and B. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 1997. – Vol. 45, № 9. – P. 1498–1503 [Abstract PMID 9332002].

645. *Yoshikawa M., Shimada H., Shimoda H. et al.* Rhodiocyanosides A and B, new antiallergic cyanoglycosides from Chinese natural medicine "si lie jing tian", the underground part of Rhodiola quadrifida (Pall.) Fisch. et Mey // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 1995. – Vol. 43, № 7. – P. 1245–1247 [Abstract PMID 7586066].

646. *Yoshikawa M., Shimada H., Shimoda H. et al.* [Bioactive constituents of Chinese natural medicines. II. Rhodiolae radix. (1). Chemical structures and antiallergic activity of rhodiocyanosides A and B from the underground part of Rhodiola quadrifida (Pall.) Fisch. et Mey. (Crassulaceae)] // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 1996. – Vol. 44, № 11. – P. 2086–2091 [Abstract PMID 8945774].

647. *Zak R., Gutmann E., Vrbova G.* Quantitative changes of muscle proteins after stimulation of the muscle // Experientia. – 1957. – Vol. 13. – P. 80–81.

648. *Zhang Z.H., Feng S.H., Hu G.D et al.* [Effect of Rhodiola kirilowii (Regel.) Maxim on preventing high altitude reactions. A comparison of cardiopulmonary function in villagers at various altitudes] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1989. – Vol.14, № 11. – P. 687–690, 704 [Abstract PMID 2619898].

649. *Zhang Z., Liu J., Shang X. et al.* [The effect of Rhodiola capsules on oxygen consumption of myocardium and coronary artery blood flow in dogs] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1998. – Vol. 23, № 2. – P. 104–106 [Abstract PMID 11596257].

650. *Zhang Z., Wang L., Chen Q. et al.* [Electron microscopic observation of the effects of Rhodiola kirilowii (Regel.) Maxim. in preventing damage of the rat viscera by a hypoxic high altitude] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1990. – Vol. 15, № 3. – P. 177–181, 192 [Abstract PMID 2085406].

Список используемых сокращений

АДФ – аденозиндифосфат
АИБН – азобисизобутиронитрил
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АМФ – аденозинмонофосфат
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
БАВ – биологически активные вещества
БСФ – бромсульфалеин
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ВУС – водоудерживающая способность
ГСО – государственный стандартный образец
ГТТ – глюкозотолерантный тест
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДА – дофамин
ДК – дыхательный коэффициент
ДОФА–диоксифенилаланин
ДМ – отношение действующих масс аденилаткиназы
ДНК – дезоксирибонуклеиновые кислоты
ДТА – дифференциальный термический анализ
ИМФ – инозинмонофосфат
КА – катехоламины
КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза
КФ – креатинфосфат
ЛД$_{50}$ – доза, вызывающая гибель 50% подопытных животных
ЛРИ – локомоторная реакция избавления
МАО – моноаминоксидаза
МПО$_2$ – максимальное потребление кислорода
НА – норадреналин
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
11-ОКС – 11-оксикортикостероиды
ОИР – ориентировочно-исследовательская реакция
5-ОТФ – 5-окситриптофан
ПАК – плотно агрегированный каллус
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПФ – подвижная фаза
РП – разряды последействия
РНК – рибонуклеиновые кислоты
СЖК – свободные жирные кислоты
СНПС – состояние неспецифически повышенной сопротивляемости
СПФР – скрытый период флексорного рефлекса
тРНК – транспортная РНК
УРИ – условный оборонительный рефлекс избегания
УРПИ – условная реакция пассивного избегания
УФР – ультрафиолетовая радиация
ФС – фармакопейная статья
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЭБС – эмоционально-болевой стресс
ЭД$_{50}$ –доза, вызывающая эффект, который равен 50% от максимально возможного
ЭкоГ – электрокортикограмма
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
Р/О – коэффициент окислительного фосфорилирования

RHODIOLA ROSEA (GOLDEN ROOT)
/ by A.S. Saratikov, Y.A. Krasnov

A wide range of medicinal agents includes the drugs of plant origin. An increasing in phytotherapeutical treatment is due to the fact that these drugs have such advantages as low toxicity, mild effect, the possibility of long-term application, rare induction of allergy. Insufficient efficacy of traditional medicines applied promotes searching for more effective remedies. In this connection the medicinal plants attract considerable attention.

Among them is Rhodiola rosea reputed for its medicinal values. Rhodiola rosea is a real treasure of the Alpinian meadows. For more than 400 years the underground part of this plant, the so-called "Golden Root", has been used in the Altaian folk medicine to relieve tiredness and to raise tonicity. Rhodiola rosea is also indicated for the treatment of the patients suffering from diseases of kidneys, liver, nervous system, from diabetes and other diseases. Because of many valuable properties Rhodiola rosea was compared with the legendary Ginseng. Ancient Thibet lamas had known and valued Rhodiola rosea. Chinese emperors had aquipped special expeditions to search for Golden Root.

In the present book detailed botanico-pharmacognostic characteristics of Rhodiola rosea, chemical composition of natural and cultivated plant and prospective species of the genus Rhodiola, results of comprehensive pharmacologic investigation of Rhodiola rosea preparations and of specimen of the genus Ginseng (Eleuterococcus, Leuzea) in comparison with synthetic psychostimulator pyridrol are demonstrated.

In addition biochemical mechanism of promoting effect of Rhodiola rosea during physical load of various intensity and duration, its influence on nervous system, endocrine glands and immune reactivity of organism, antistress effects are shown.

The authors describe in detail the composition of physiological active compounds. It is noted that specifical effects of Rhodiola rosea are largely due to presence of salidrosid and p-thyrosol. Taking into account the actuality of preservation of natural bushes, the problems of introduction, the characteristic features of the growth and development of Rhodiola rosea, the protective measures and the methods of cultivation of this plant are presented.

The findings of clinical trials of Rhodiola preparations, the indication and contraindication for its application are given. The preparations have nontoxic effect and are harmless for long-term administration. They improve quantitative and qualitative indices of physical and mental work, raise nonspecific resistance of organism for adverse effect of a number of physical, chemical and biological nature.

Rhodiola rosea preparations can be applied: as promoting agents for overstrained apparently healthy persons and for patients suffering from asthenia; for apparently healthy people, whose work demands increased mental strain and for working capacity recovery. Rhodiola rosea shows high therapeutical effect in treathing border - line cases of neuro-psychic disorders such as neuroses, neuruseslike disorders, psychopatia, neurocirculatory dystonia of hypotensive nature; in psychiatry for complex correction of side neurologic effects of psychopharmacologic agents; for schizophrenics in complex supporting therapy for remission stabilization.

However the above mentioned indications do not exhaust the possibilities of applying this valuable medicinal plant.

The clinical trials and prolonged application of Rhodiola rosea have not revealed toxicomanic and psychologic habituation to this drug.

ОГЛАВЛЕНИЕ

CONTENTS

Научное издание

АЛЬБЕРТ САМОЙЛОВИЧ САРАТИКОВ
ЕФИМ АВРААМОВИЧ КРАСНОВ

РОДИОЛА РОЗОВАЯ (ЗОЛОТОЙ КОРЕНЬ)

Издание четвертое, переработанное и дополненное

Редактор *Е.В. Лукина*
Технический редактор *Р.М. Подгорбунская*
Компьютерная верстка *Т.Л. Чекалкин*

Изд. лицензия ИД № 04617 от 24.04.2001 г. Подписано в печать 1.11.2003 г.
Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная №1. Гарнитура "Таймс". Печать офсетная.
Печ. л. 18,5. Усл. п. л. 17,2. Уч.-изд. л. 17,66. Тираж 1000 экз. Заказ № 2548.

ФГУП «Издательство ТГУ». 634029. г. Томск, ул. Никитина, 4
ОГУП «Асиновская типография». г. Асино, ул. Проектная, 21

ООО "БИОЛИТ", ТОМСК, РОССИЯ

Фирма "Биолит" более 10 лет занимается разработкой и изготовлением биологически активных добавок (преимущественно парафармацевтиков) из природного растительного и минерального сырья, добываемого главным образом в Сибири (лекарственные растения, ягоды, овощи, лечебная рапа и грязи уникальных сибирских озер). Генеральный директор доктор химических наук Валентина Николаевна Буркова определяет стратегию его научной и производственной деятельности.

Производство большинства БАД базируется на результатах детальных экспериментальных исследований и последующих клинических испытаний, проведенных в Сибирском медицинском университете под руководством заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.С. Саратикова.

Разработка основных технологий и нестандартного оборудования для производства БАД осуществляется под руководством доктора физико-математических наук, профессора С.Г. Боева.

Производимые "Биолитом" БАД обладают высокой эффективностью и биологической доступностью, обусловленной использованием оригинальной технологии получения хорошо растворимых экстрактов из растительного и минерального сырья и их последующей низкотемпературной вакуумной концентрации. Это обеспечивает длительную сохранность продукта при комнатной температуре и возможность последующего гранулирования с порошкообразной основой и заданным содержанием активных веществ.

При производстве БАД "Биолит" осуществляет и контролирует все технологические операции, начиная от выбора мест сбора минерального и растительного сырья и заканчивая расфасовкой готовой продукции и проверкой ее качества.

БАД "**Тонизид**" содержит экстракты корней аралии, женьшеня, родиолы, левзеи, элеутерококка, листа смородины, березы, побегов черники, травы петрушки. Повышает устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов внешней среды, улучшает умственную и физическую работоспособность, память, внимание, обучаемость, особенно на фоне утомления, придает бодрость, способствует сохранению и более эффективному расходу энергетических ресурсов организма, снижает уровень холестерина, оказывает противодиабетическое действие, стимулирует иммунитет и кроветворение. Показана при астенических состояниях, повышенной физической и умственной нагрузке, переутомлении, вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу, авитаминозах и анемии различной этиологии, в периоды выздоровления после тяжелых и истощающих заболеваний, травм, операций, при профилактике осложнений на фоне проведения лучевой терапии в онкологии, для повышения работоспособности.

БАД "**Витасел**" содержит экстракты корней лопуха, родиолы, бадана, листьев подорожника и герани. Улучшает эффективность специфической терапии (химиотерапии, лучевой терапии) онкологических заболеваний, уменьшает побоч-

ные действия от проводимой комплексной терапии злокачественных опухолей, способствует повышению устойчивости организма человека к воздействию внешних факторов, вызывающих онкологические заболевания, стимулирует активность собственной иммунной системы организма распознавать и уничтожать атипичные клетки, приводит к обратному развитию доброкачественных новообразований. Показана при доброкачественных новообразованиях (профилактика их дальнейшего роста и возможного перерождения), в качестве вспомогательного средства при лечении злокачественных опухолей: для профилактики отдаленного метастазирования, рецидива опухоли после радикального лечения; нормализации показателей крови при проведении специфического лечения; восстановления защитных сил организма после перенесенного оперативного вмешательства; улучшения качества жизни больных онкологическими заболеваниями при далеко зашедших стадиях опухолевого процесса; профилактики развития опухолей на фоне хронических заболеваний любой локализации.

БАД "**Экорсол**" – высокоэффективный природный противоописторхозный препарат, содержащий комплекс биологически активных веществ коры осины и травы солянки холмовой. Обладает противоописторхозным, желчегонным, противовоспалительным, гепатопротективным действием. Показан в комплексной терапии острого и хронического описторхоза, особенно при наличии противопоказаний к назначению хлоксила и празиквантеля, для повторных курсов дегельминтизации, а также в качестве средства, нормализующего функции желчевыводящей системы при описторхозе и улучшающего процессы пищеварения. В отличие от хлоксила и бильтрицида, экорсол не токсичен, лишен аллергизирующих, эмбриотоксических и мутагенных свойств.

БАД "**Танаксол**" содержит биологически активные вещества травы пижмы, полыни горькой, солянки холмовой, тысячелистника, коры крушины. Обладает противолямблиозным, гепатозащитным, спазмолитическим, обезболивающим, противовоспалительным, мягким слабительным действием. Показан при лечении лямблиозов.

Россия, Томск, 634055, пр. Академический, 3.
Тел./факс (382-2) 25-89-21

ISBN 5-7511-1637-2



150,00



Саратиков Альберт Самойлович
Заслуженный деятель науки РФ, академик Международной академии информатизации, доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой фармакологии Сибирского медицинского университета.
Область научных интересов -разработка, изучение и внедрение в медицинскую практику новых лекарственных препаратов синтетического и природного происхождения.
Является автором более 500 научных публикаций, в т.ч. 20 монографий; 122 авторских свидетельств и патентов на изобретения.



Краснов Ефим Авраамович
Член-корреспондент Международной академии информатизации, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии Сибирского медицинского университета.
Область научных интересов - химия природных соединений и фармацевтический анализ.
Является автором более 200 научных публикаций, в т.ч. 4 монографий; 25 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

